

THIERRY SOUCCAR

Directeur de la Nutrition

ARRÊTONS DE SABOTER NOTRE IMMUNITÉ



Comment
le mode de vie
rend vulnérable
aux maladies

L'alimentation
et les suppléments
pour rester en bonne
santé toute la vie

Ce livre contient des conseils et des informations qui concernent la santé. Ils n'ont pas pour objet de remplacer un avis médical. Il est conseillé de consulter un professionnel de santé et/ou un diététicien avant de suivre un régime ou un traitement nutritionnel. L'auteur et l'éditeur déclinent toute responsabilité en cas d'événement médical qui pourrait être lié à l'application des informations contenues dans ce livre.

Mise en page: Catherine Julia

Illustrations pages 28-29, 36, 67, 284, 286, 293: Sophie Jacopin

Infographies: Noémie Cesarone sauf page 175 ©François Le Moël, pages 46 et 154 ©Shutterstock

Crédits photo: ©Shutterstock sauf page 19 ©Musée du Louvre, pages 76, 166, 228, 319, droits réservés

ISBN: 978-2-36549-470-0

ISBN ebook: 978-2-36549-471-7

Dépôt légal: 4^e trimestre 2020

© Thierry Souccar Éditions, 2020, Vergèze

www.thierrysouccar.com

Tous droits réservés

Imprimé et façonné en France sur les presses de

SEPEC Imprimeur, à Péronnas (01 960) – N° d'impression:

THIERRY SOUCCAR

**ARRÊTONS
DE SABOTER
NOTRE
IMMUNITÉ**

Du même auteur

Immunité naturelle. Thierry Souccar Éditions, 2020.

Le Régime NASH (avec Angélique Houlbert). Thierry Souccar Éditions, 2019.

La Meilleure Façon de manger (avec Angélique Houlbert). Thierry Souccar Éditions, 2015.

Les Kits nutrition. Thierry Souccar Éditions, 2015.

Prévenir et guérir la grippe, Thierry Souccar Éditions, 2009.

Lait, mensonges et propagande. Thierry Souccar Éditions, 2008.

Le Régime préhistorique. Indigène, 2006.

Au nom de la science (avec Andrew Goliszek). Télémaque, 2005.

Santé, mensonges et propagande (avec Isabelle Robard). Seuil, 2004.

Le Programme de longue vie (avec le Dr J.-P. Curtay). Seuil, 1999.

La Protection solaire – Des crèmes à la nutrition. Flammarion, 1998.

Vérités et mensonges des produits amincissants. Albin Michel, 1998.

Emballage alimentaire et santé. Axis, 1998.

Le Guide des nouveaux stimulants. Albin Michel, 1997. Préface du Pr Jean-Robert Rapin.

Le Nouveau Guide des vitamines (avec le Dr J.-P. Curtay). Seuil, 1996. Préface du Pr Jean Dausset. Prix Nobel de médecine.

La Révolution des vitamines. First, 1995.

Toutes les vitamines pour vivre sans médicaments. First, 1991.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

Quel est le lien entre santé métabolique, inflammation et immunité?
Mais d'où vient l'inflammation chronique?

Chapitre 1 – L'ange gardien

Ce que fait le système immunitaire
Quand le système immunitaire s'emballe
Comment ne pas être malade

PARTIE 1 – FREINER LE VIEILLISSEMENT IMMUNITAIRE

Chapitre 2 – Dépister et traiter tous les foyers infectieux

Chapitre 3 – Prendre soin de son thymus

Peut-on rajeunir le thymus?

Chapitre 4 – Activer l'autophagie

Au cœur de l'autophagie
Comment activer l'autophagie naturellement

Chapitre 5 – Diminuer les produits de glycation avancés (AGE)

Comment les AGE augmentent l'inflammation
Bien choisir ses aliments
L'influence du mode de cuisson
Des composés pour bloquer la glycation

Chapitre 6 – Préserver ses mitochondries

Les deux visages des mitochondries

Quand la mitochondrie déclenche l'immunité innée
Stress oxydant et vieillissement
Pouvoir antioxydants des aliments: oubliez le score ORAC
Comment prendre soin de ses mitochondries
Les substances pouvant favoriser la mitophagie

Chapitre 7 – Choisir les bonnes graisses

Les différents types de graisses
Les oméga-3 et oméga 6, qu'est-ce que c'est?
Notre ratio oméga-6/omé-3
Les «branches» de la fourchette
Comment améliorer le ratio oméga-6/oméga-3?
Le cas singulier des phospholipides

PARTIE 2 – ÉVITER LES ANOMALIES MÉTABOLIQUES POUR PRÉSERVER L'IMMUNITÉ

Chapitre 8 – Soigner son microbiote

Un microbiote mis à mal
La disparition des fibres
Comment enrichir votre microbiote

Chapitre 9 – Faire de l'exercice

Quel sport choisir?
Votre programme d'activité physique

Chapitre 10 – Diminuer stress et anxiété

Quand le stress torpille l'immunité
Les moyens simples et efficaces de réduire le stress

Chapitre 11 – Améliorer son sommeil

Sommeil et infections
Combien de temps dormir?

Faut-il dormir sept heures au minimum?

Comment mieux dormir

Faciliter l'endormissement

Chapitre 12 – Manger sain: le régime crétois à charge glycémique basse

Ancel Keys et l'étude des Sept pays

Menus & recettes

Salade d'été au halloumi grec et aux pêches

Salade de printemps aux crevettes

Salade sicilienne de fenouil et d'orange

Frittata aux blettes et aux épinards

Ktipiti grec

Rillettes de sardine

Artichauts farcis

Tarte de panisse aux légumes

Fèves et spaghettis printaniers

Curry de pois chiches, amandes et abricots secs

Poêlée de légumes d'hiver

Ragoût de légumes et pois chiches

Fleurs de courgettes farcies

Rougets au jus de clémentine

Soupe de palourde et poisson à l'orange

Blancs de poulet farcis aux épinards

Saumon grillé au pamplemousse

Filets de sole à la florentine

Poulet à la cacciatore

Soupe de fraises à la menthe et au basilic

Chapitre 13 – Vous êtes en surpoids ou obèse: votre système immunitaire est suractivé. Que faire?

Qui est obèse et en surpoids?

Vous êtes en surpoids ou obèse. Que faire?

Bien choisir son alimentation

Chapitre 14 – Vous êtes prédiabétique ou diabétique: votre système immunitaire est suractivé. Que faire?

De l'activation du système immunitaire à la résistance à l'insuline

Chapitre 15 – Vous avez un risque cardio-vasculaire: votre système immunitaire est suractivé. Que faire?

L'endothélium, un rôle clé dans l'inflammation

Pratiquer une activité physique

Perdre du poids

Arrêter de fumer

Bien choisir son alimentation

PARTIE 3 – COMMENT SE DÉFENDRE CONTRE LES INFECTIONS RESPIRATOIRES

Chapitre 16 – De la variole à la covid-19: comment naissent les épidémies?

Les animaux, réservoirs de virus mortels

L'élevage et les pandémies de grippe

Novembre 2019: un nouveau coronavirus apparaît en Chine

Les chauves-souris, réservoirs de virus

Chapitre 17 – Comment les virus nous rendent malades

La grippe

Les coronavirus

Covid-19: ce qu'on sait

L'immunité après la covid-19

Chapitre 18 – Les bons gestes contre les infections

L'immunité saisonnière: soleil, chaleur et humidité

Le rôle des masques et comment bien les porter

Ce qu'il faut avoir chez soi

Si votre santé métabolique n'est pas bonne et que vous êtes infecté(e) par la covid-19 (ou la grippe)

Chapitre 19 – Le guide des substances naturelles à visée préventive ou curative

La vitamine C

La vitamine D

La vitamine E

La vitamine K

Le potassium

Le magnésium

Le zinc

Les associations de vitamines et minéraux

Oméga-3 EPA et DHA

La N-acétyl-cystéine (NAC)

La mélatonine

Coenzyme Q10 (CoQ10)

Les polyphénols et flavonoïdes dont la quercétine

Le thé et les extraits de thé

Le café

Le resvératrol

L'ail et l'extrait d'ail vieilli

Les extraits de soja

La curcumine

Le sureau

L'andrographis

L'astragale

La bergamote

L'échinacée

La canneberge

La réglisse

Les probiotiques

Les huiles essentielles

Références bibliographiques



INTRODUCTION

Ce livre présente une vision unitaire de la santé. Il est l'aboutissement et la synthèse d'un long cheminement: plus de trente années et dix-huit ouvrages que j'ai consacrés à l'exploration des liens entre le mode de vie, la nutrition et la maladie – ou plutôt l'absence de maladie.

Pour la première fois, un mécanisme simple est présenté, qui explique comment on devient vulnérable aux maladies, qu'il s'agisse des maladies chroniques, comme le diabète ou les maladies cardiaques, ainsi que de nombreux cancers, ou des maladies infectieuses comme la grippe ou la covid-19. Et comment ne pas être malade.

Ce mécanisme, ce talon d'Achille, c'est l'activation anormale du système immunitaire.

Le système immunitaire ne protège pas que des infections. L'évolution l'a chargé de surveiller en permanence l'état des cellules et des tissus et de répondre immédiatement à toute anomalie. Dès qu'il enregistre une perturbation, il utilise son principal moyen de défense: l'inflammation et la mobilisation des globules blancs.

Le système immunitaire se met en action quand un virus ou une bactérie nous envahit. Mais aussi lorsqu'on se blesse.

Lorsqu'on prend du poids.

Lorsque la glycémie s'élève trop.

Lorsqu'on manque de vitamines ou de minéraux.

Lorsqu'on est soumis à un rayonnement excessif.

Lorsqu'on est stressé.

Quand on dort mal.

Quand on est exposé à des pesticides.

Quand des cellules de notre corps sont abîmées...

Dans la plupart des cas, le problème rentre dans l'ordre puis l'inflammation disparaît.

Si ce n'est pas le cas, le système immunitaire reste activé en permanence; voilà l'origine de l'inflammation chronique.

L'inflammation chronique a deux conséquences:

- elle abîme les tissus et les organes et peut favoriser obésité, diabète, arthrose, cancers, maladies neurodégénératives, maladies intestinales...
- comme elle fait vieillir précocement le système immunitaire, celui-ci n'est plus assez efficace pour réagir de manière appropriée en cas d'infection majeure.

Je voudrais, avec ce livre, vous faire partager ma conviction profonde que la clé de la santé passe non pas par la stimulation permanente du système immunitaire, mais sa mise en veille, pour lui permettre de se mobiliser efficacement en cas d'absolu besoin: une infection aux conséquences potentiellement sérieuses, une lésion précancéreuse...

C'est le cas lorsqu'on est en état de santé métabolique.

C'est-à-dire quand on n'a pas d'infection latente (parodontite, Lyme, herpès...).

Pas de surpoids.

Pas de glycémie élevée.

Pas d'hypertension.

Pas de mode de vie sédentaire.

Pas de déséquilibre alimentaire.

Pas ou peu de stress chronique.

Pas de troubles du sommeil.

Suivez-moi dans l'intimité du corps humain et découvrez des mesures simples qui pourraient vous sauver la vie.

Quel est le lien entre santé métabolique, inflammation et immunité?

Nous savons de longue date que, pour éviter de développer une maladie chronique comme l'obésité, le diabète, les maladies cardio-vasculaires, le cancer, les maladies neurologiques, il faut être en bonne santé métabolique.

Mais qu'est-ce qu'être en bonne **santé métabolique**? C'est n'avoir aucune des anomalies physiologiques qui peuvent vous conduire aux maladies que je viens de citer.

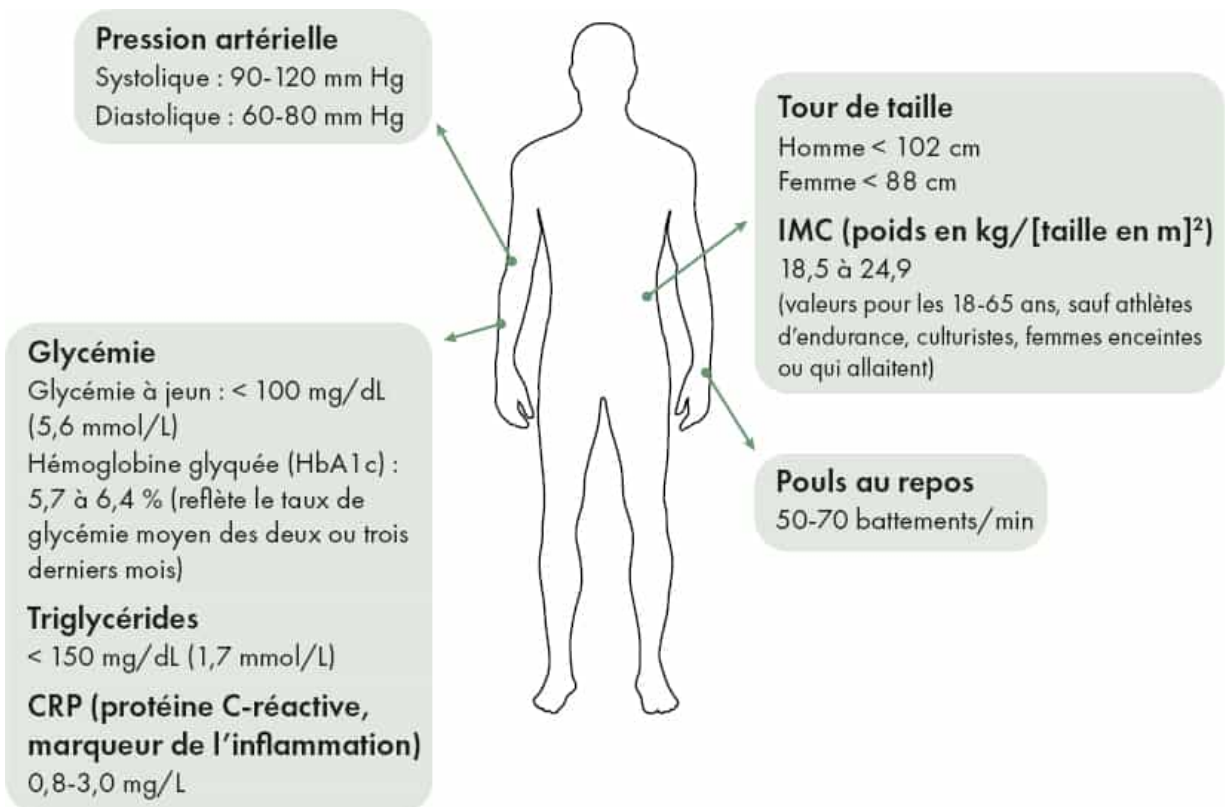
La plupart de ces anomalies peuvent être identifiées tout simplement à l'aide d'un mètre ruban (ou une balance), d'une montre, d'un tensiomètre et une d'une prise de sang.

Le mètre ruban vous dit si votre tour de taille est optimal. La balance peut vous donner votre indice de masse corporelle (mais il s'agit d'un indicateur de la corpulence pas toujours fiable). La montre vous renseigne sur votre pouls au repos. Le tensiomètre vous permet de savoir si votre pression artérielle n'est ni excessive, ni trop basse. L'analyse de sang vous informe sur les taux de sucre sanguin (glycémie à jeun, ou hémoglobine glyquée HbA1c), de triglycérides et de cholestérol, la présence ou non d'une inflammation (voir figure page suivante).

On pourrait ajouter d'autres indicateurs comme la variabilité de la fréquence cardiaque (mesurée par un électrocardiogramme), le volume expiratoire maximal par seconde (mesuré au spiromètre), etc.



Les valeurs optimales chez l'adulte pour une bonne santé métabolique



Mais si la bonne santé métabolique protège des maladies chroniques, elle est aussi de première importance lorsqu'il s'agit de se prémunir contre les

maladies infectieuses. C'est l'un des grands enseignements de l'épidémie de covid-19 qui a touché la planète en 2020.

Tout est lié!

À âge comparable, l'état de santé général d'une population explique en grande partie sa vulnérabilité aux maladies non transmissibles liées à l'âge. Par exemple, le surpoids peut conduire à l'obésité, qui expose au diabète, lequel augmente les risques d'infarctus et de maladie d'Alzheimer, pour ne citer que ces deux maladies.

Mais l'obésité, le diabète, les maladies cardio-vasculaires rendent aussi plus vulnérable en cas d'infection respiratoire. Regardons du côté de l'Italie. Au 31 mai 2020, le taux de décès dû à la covid-19 y était de 547 pour 1 million d'habitants. Il se trouve que ces dernières années, l'épidémie d'obésité a gagné ce pays: les enfants et les jeunes adultes y montrent les taux les plus élevés de surcharge pondérale en Europe. Et selon les statistiques de l'OCDE, 40% des Italiens adultes étaient en surpoids ou obèses en 2015.

Ce phénomène est associé à un degré élevé d'inflammation silencieuse, qui a été mesuré par des marqueurs sanguins, tel le ratio entre deux acides gras présents dans l'organisme: l'acide arachidonique (AA), un acide gras pro-inflammatoire de la famille oméga-6, et l'acide eicosapentaénoïque (EPA), un acide gras anti-inflammatoire de la famille oméga-3. En temps normal, le rapport AA/EPA devrait être inférieur à 2; plus il est élevé, plus le niveau d'inflammation est important. Chez les Italiens, ce ratio AA/EPA est dorénavant comparable à ceux observés dans des maladies inflammatoires telles que le diabète, c'est-à-dire supérieur à 15 ¹.

Au Japon, où l'espérance de vie est l'une des plus élevées de la planète, la population présente un rapport AA/EPA est d'environ 1.5. Moins d'un quart de la population adulte y est en surpoids ou obèse et la proportion d'obèses y est 3 fois moins élevée qu'en Italie.

Dans ce pays où la population n'a pourtant pas été confinée, la mortalité par covid-19 s'établissait à moins de 7 cas pour 1 million d'habitants au 31 mai

2020, soit presque 80 fois moins qu'en Italie.

Bien sûr, d'autres facteurs ont joué, comme le fait que le Japon est une île et que l'usage du masque y est répandu. L'âge est un facteur de risque de la covid-19 et de ses complications, mais s'il a pu jouer, c'est alors plutôt en défaveur du Japon: on y dénombre proportionnellement davantage de personnes de plus de 65 ans (26% de la population totale) qu'en Italie (23%). De nombreux chercheurs pensent donc que la différence de mortalité entre les deux pays s'explique en partie par **l'état de santé métabolique des deux populations et leurs niveaux d'inflammation chronique**.

L'inflammation chronique, comme on la rencontre dans l'obésité, entraîne au fil du temps une baisse de la réponse immunitaire, ce qui peut favoriser le développement d'une infection ou d'une tumeur. En effet, si la réponse immunitaire baisse chez tout le monde avec l'âge, cette baisse est plus prononcée en cas d'inflammation chronique ².

Ce n'est pas tout: en plus de l'immunité diminuée, l'inflammation chronique accentuée, en cas d'infection virale, les phénomènes inflammatoires dans des organes comme les poumons.

Mais d'où vient l'inflammation chronique?

Comme vous allez le découvrir en lisant ce livre, elle est principalement la conséquence d'une **activation anormale du système immunitaire**, qui est essentiellement liée à l'âge et à la mauvaise santé métabolique, c'est-à-dire, pour une bonne part, au mode de vie. C'est cette perturbation immunitaire qui nous rend vulnérables à la fois aux maladies chroniques et aux maladies infectieuses.

Ce livre va vous convaincre qu'en retrouvant une bonne santé métabolique et en freinant les mécanismes du vieillissement, on restaure la santé immunitaire.

En agissant ainsi, non seulement vous diminuez le risque de maladies chroniques liées à l'âge, vous augmentez votre espérance de vie, mais vous pouvez affronter dans les meilleures conditions des épisodes infectieux majeurs comme la pandémie de covid-19.

Après avoir lu ce livre, vous comprendrez pourquoi **le système immunitaire est le principal levier de la longévité**, et comment, en changeant votre mode de vie et votre alimentation, lui donner tous les moyens de vous protéger.

Vous y trouverez des informations importantes et inédites pour en faire un allié fiable, quel que soit votre âge. Car, comme le dit le proverbe, *«Aide-toi, le ciel t'aidera»*.

Il ne s'agit pas de «booster» ou «stimuler» systématiquement le système immunitaire comme on le lit souvent. Stimuler à l'aveugle le système immunitaire, par exemple lors d'une infection, peut avoir pour conséquence d'augmenter l'inflammation, donc les risques de complications! D'où la prudence avec laquelle je présente certaines substances, pourtant souvent prescrites en cas d'infection. Il arrive cependant que le système immunitaire doive être soutenu. C'est le principe de l'immunothérapie dans les cancers. C'est aussi le cas dans certaines maladies infectieuses ou après une brûlure ou une blessure graves.

Mais le plus souvent, et à titre préventif, il s'agit de **le calmer, le réguler, l'éduquer, lui apprendre à ne réagir que pour les causes qui en valent la peine**. D'où l'accent mis sur la santé métabolique.

Le système immunitaire est là pour vous protéger de toutes les menaces. Il a simplement besoin de votre aide.

Il a besoin que vous lui facilitiez la tâche. Il a besoin que vous le respectiez par votre mode de vie.

Il a besoin que vous l'aimiez.

Comme on respecte et on aime son ange gardien.

CHAPITRE 1

L'ange gardien

Lamassu, créature incontournable de la mythologie assyrienne, était représenté sous la forme d'un taureau ailé à tête d'homme et pattes de lion ou à tête d'homme et sabots (voir photo ci-contre).

Parce qu'il associait le courage du lion, la force du taureau, la gloire de l'aigle et la sagesse de l'homme, Lamassu était doté par les Assyriens de pouvoirs extraordinaires, dont celui de chasser le Pazuzu, son alter ego démoniaque.

Il n'est donc pas étonnant que les civilisations d'Asie mineure et du bassin méditerranéen aient largement emprunté non seulement au Lamassu mais aussi au Pazuzu: on retrouve ainsi un Lamassu araméen, un Lamassu hittite, et les Romains frappaient leurs pièces d'un taureau à tête d'homme.

Lamassu a inspiré la croyance en un «ange gardien», un concept créé au 1^{er} siècle par le philosophe Denys l'Aréopagite, premier évêque d'Athènes. L'idée qu'un être céleste, messenger de Dieu, apporte du réconfort quand règnent troubles et effroi, s'est rapidement répandue dans toute la chrétienté.

On retrouve des attributs du Lamassu dans la représentation et la protection dont bénéficient les apôtres évangélistes: le lion pour Marc, l'aigle pour Jean, le taureau pour Luc et l'homme ou l'ange pour Matthieu.

Lamassu, taureau androcéphale ailé, gardien de portes



Vers 710 av J.-C. Provenance: palais de Sargon II. Fouilles P.E. Botta 1843-1844. AO19857. Localisation: Paris, musée du Louvre. (Photo ©Musée du Louvre, Dist. RMN-Grand Palais/ Thierry Ollivier.)

Mais revenons au Pazuzu. Le Pazuzu apparaît en Assyrie au premier millénaire avant J.-C. Il était l'un des dieux-démons du monde souterrain. Il est représenté avec un corps d'homme, une tête de lion, de chien ou de dragon, deux ailes, une queue de scorpion et un pénis en forme de serpent. On peut en voir au Louvre, à Paris, une très belle statuette en bronze. Au dos des ailes, une inscription décrit la personnalité du démon: «*Je suis Pazuzu, fils de Hanpa, roi des mauvais esprits de l'air qui sortent violemment des montagnes, causant bien des ravages.*»

Les Assyriens associaient le démon Pazuzu aux vents mauvais, en particulier le vent d'ouest qui apportait la peste, mais comme la croyance

lui attribuait le pouvoir de repousser d'autres démons, il arrivait qu'il fût considéré comme un esprit protecteur.

De la même manière que Lamassu a donné naissance à l'idée répandue que des anges gardiens bienfaiteurs veillent sur nous, Pazuzu représente dans les grandes religions l'ange déchu, le diable venu tourmenter les hommes.

Mais il n'est pas nécessaire de croire aux créatures divines pour attester auprès de chacun de nous de la présence d'un ange gardien.

**Cet ange gardien,
ce Lamassu,
c'est le système immunitaire.**

Nous avons tous appris que le système immunitaire est là pour nous protéger de l'invasion de virus, bactéries ou levures. Mais le grand public sait moins qu'il a aussi pour mission de nous protéger contre les maladies chroniques: maladies cardio-vasculaires, diabète, maladies neurodégénératives, cancers... Il est en réalité le principal gardien et maître d'œuvre de la santé globale.

Son rôle est d'empêcher tout ce qui peut troubler le fonctionnement harmonieux de vos cellules, de vos tissus, de vos organes. Et de les ramener à l'équilibre en cas de stress, de perturbation ou d'agression

Le but ultime du système immunitaire est donc de maintenir l'homéostasie de l'organisme.

La plupart du temps, le système immunitaire s'acquitte parfaitement de ses missions. C'est son côté Lamassu. Mais il arrive qu'il s'emballe et fasse alors plus de mal que de bien. C'est le côté Pazuzu.

Ce que fait le système immunitaire

Comme un ange gardien, votre système immunitaire veille en permanence. Il est principalement occupé à des tâches d'alerte et de maintenance, prêt à réagir au moindre stress. Mais il lui arrive de sortir son épée.

On peut l'imaginer comme un réseau extrêmement sophistiqué de capteurs, de cellules et de moyens de signalisation, de coordination et d'intervention.

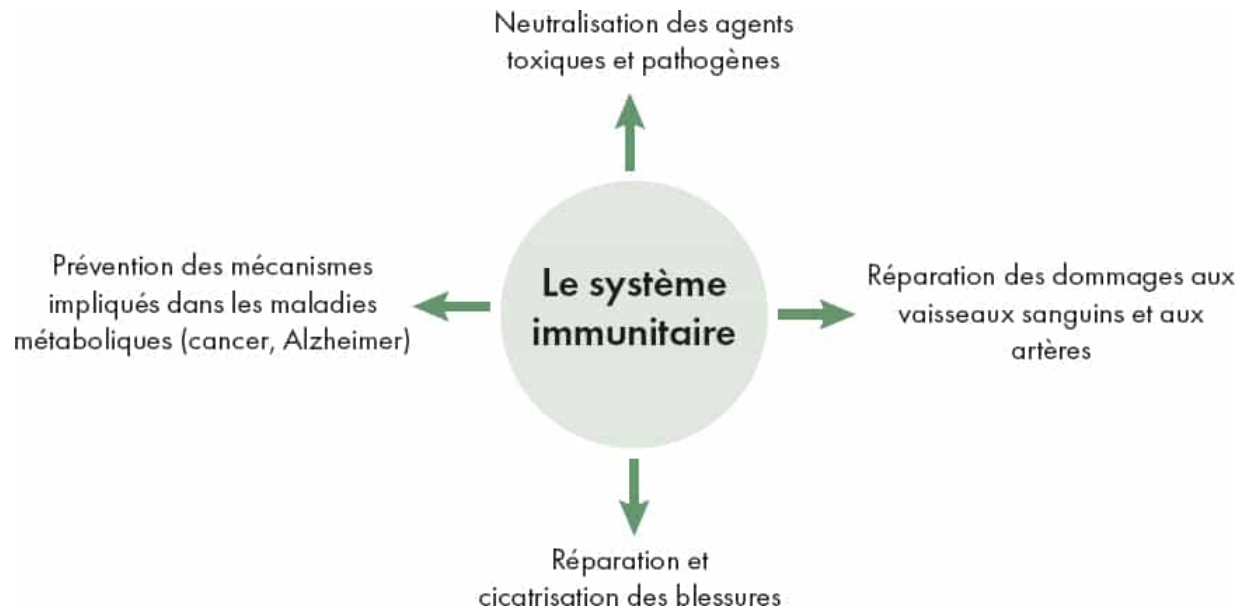
Imaginez une base militaire si sensible pour l'intérêt et la sécurité de son pays qu'elle s'est entourée de moyens de protection et d'intervention sophistiqués. Elle est hérissée de capteurs ou sondes qui sonnent l'alarme en cas d'anomalie: ce peut être une intrusion, un début d'incendie ou d'inondation, une machine en panne. À tout moment, des structures spécialisées se tiennent prêtes à intervenir pour neutraliser des assaillants, éteindre un incendie, réparer des dommages, remplacer du matériel défectueux. Certaines sont en permanence sur place, d'autres plus éloignées; elles auront besoin de quelques jours pour se rendre sur les lieux.

Le système immunitaire ne fonctionne guère différemment. Votre corps emploie en permanence dans ses murs un petit nombre de veilleurs; alertés par une invasion virale, un stress, une anomalie, ils se rendent sur place. Dans certains cas, leur seule intervention suffira à résoudre le problème signalé par les alarmes.

Dans d'autres cas, comme l'intrusion d'un groupe d'intrus animés de mauvaises intentions, leurs moyens seront insuffisants. Il faut, pour reprendre l'analogie de notre base militaire, demander du renfort – selon le cas, des pompiers, la police ou des unités armées – et coordonner leurs actions.

Le rôle du système immunitaire s'étend à la réparation des blessures et leur cicatrisation, à la réparation des dommages aux vaisseaux sanguins et aux artères, la neutralisation des toxiques, la prévention et la résolution des processus qui conduisent au cancer et aux maladies dégénératives, comme Alzheimer ou Parkinson (voir figure page suivante).

Les multiples rôles du système immunitaire



Le système immunitaire ferait de nous des double — ou triple — centaines, s'il n'y avait un petit problème...

Quand le système immunitaire s'emballe

Pour assurer ses missions, l'évolution a doté le système immunitaire d'une arme, toute simple mais à double tranchant: **l'inflammation**. Toute intervention immunitaire se traduit par un phénomène inflammatoire, plus ou moins élevé, plus ou moins étendu.

L'immunité innée et la réponse inflammatoire

Qu'il s'agisse d'une blessure, d'une brûlure, de l'exposition à des particules toxiques comme l'amiante, de l'invasion d'un microbe, ou simplement d'un stress important, le corps cherche à maintenir son intégrité en activant son système immunitaire. La réponse est toujours la même: augmentation du flux sanguin, mobilisation de globules blancs sur le site concerné pour éliminer l'intrus ou le problème, puis reflux de cette réponse immunitaire — ce que nous appelons guérison ou cicatrisation.

La première ligne de défense, responsable de l'essentiel de l'inflammation, s'appelle **immunité innée**. C'est une réaction défensive rudimentaire, mais immédiate, qui n'a pas besoin d'avoir enregistré la signature d'un germe déjà rencontré, comme le fait **l'immunité adaptative** (voir [page 26](#)). Nous sommes exposés chaque jour à des millions d'agents pathogènes potentiels, que ce soit par contact, ingestion ou inhalation. Une seule bactérie dont la population serait multipliée par deux en une heure peut produire près de 20 millions de congénères en une journée. Il faut donc réagir à cette menace sans tarder, ce que fait la réponse immunitaire innée, très rapide (quelques heures).

Les cytokines

Les cytokines sont une famille de petites protéines sécrétées par les cellules pour aider à coordonner la lutte contre une infection ou une anomalie. Elles servent à la fois à la signalisation cellulaire et à la communication entre cellules, contrôlent la prolifération et la différenciation cellulaires, mais aussi les réponses immunitaires et inflammatoires.

Parmi les plus importantes et les plus étudiées figurent les interleukines (IL), ainsi nommées parce qu'elles assurent les interactions entre les leucocytes (globules blancs). Les plus connues sont:

- l'interleukine-1 bêta (IL-1-bêta)
- l'interleukine-6 (IL-6)
- l'interleukine-10 (IL-10)
- l'interleukine 17 (IL-17)
- le TNF-alpha

Les interférons sont une autre famille de cytokines. Ils sont libérés par les cellules infectées pour signaler aux cellules voisines saines qu'il faut détruire le virus et fabriquer moins de protéines, dont le virus a besoin. Les interférons donnent aussi aux cellules infectées le signal de

se détruire. Les interférons pourraient jouer un rôle très important dans les complications de la covid-19.

Bien que le système immunitaire inné ne soit pas aussi fin, aussi malin que le système adaptatif (voir plus loin) dans sa reconnaissance des microbes, il est bien capable de faire la distinction entre ce qui appartient à votre corps et ce qui ne lui appartient pas.

Chaque cellule de votre corps présente à sa surface des protéines qui vous caractérisent – votre signature en quelque sorte. Le système immunitaire les reconnaît et les laisse en paix. Ce système de reconnaissance du «soi» est appelé *complexe majeur d'histocompatibilité* ou HLA. Il a été découvert en 1958 par le Pr Jean Dausset, prix Nobel de médecine 1980, qui a préfacé mon *Nouveau Guide des vitamines* paru en 1996.

Or tous les virus respiratoires ont des motifs moléculaires qui leur sont propres: ils ne ressemblent pas à ceux de votre corps. Ces motifs caractéristiques d'une invasion virale sont détectés par des protéines dites **PRR**. D'une manière générale, les PRR détectent un large éventail de modèles moléculaires qu'ils associent à des dangers. Ces menaces peuvent venir de l'extérieur, comme les virus ou des substances chimiques nocives (allergènes, toxiques, corps étrangers).

Les PRR sont présents dans de nombreuses cellules immunitaires, comme les **macrophages** et les **neutrophiles**. Un **macrophage** est une grande cellule qui engloutit les particules étrangères et les agents pathogènes.

Mais les menaces ne sont pas limitées aux agents pathogènes. Elles peuvent aussi venir de l'intérieur.

Dans ce cas, il s'agit d'anomalies comme par exemple des cristaux de cholestérol, ou encore des signes biologiques montrant que la cellule a subi un stress, comme les protéines de choc thermique ou les graisses oxydées. Le système immunitaire, notre ange gardien, détecte ces anomalies et ces

dommages qui touchent les tissus et y réagit comme si de dangereux microbes avaient été identifiés.

Tous ces événements sont susceptibles de déclencher une alarme qui active plusieurs protéines appelées **cytokines** (lire encadré ci-contre). Ces cytokines vont coordonner la réponse immunitaire avec recrutement de cellules immunitaires au site d'infection, dans le but d'éliminer les agents pathogènes ou résoudre les problèmes rencontrés par les tissus. Les premières cytokines produites encouragent l'**inflammation**, c'est-à-dire la rougeur, le gonflement des tissus, la chaleur et la douleur localisés qui résultent du mouvement de globules blancs et de liquide à travers des capillaires de plus en plus perméables vers un site d'infection ou de blessure.

Des alliés de taille: la peau et les muqueuses

La peau est une barrière infranchissable pour les agents pathogènes potentiellement infectieux comme les virus et les bactéries. Ils y sont tués ou inactivés par dessiccation et parce qu'avec un pH inférieur à 5, la peau est naturellement acide. La peau abrite aussi des germes bénéfiques qui entrent en compétition avec les agents pathogènes envahisseurs et préviennent ainsi une partie des infections. Les yeux et les muqueuses ont d'autres moyens de défense. Dans les yeux, les larmes éliminent les intrus. Dans le nez et les voies respiratoires, les cils piègent les agents pathogènes, et les sécrétions de mucus les expulsent. Virus et bactéries peuvent malgré tout pénétrer dans le corps par des coupures, ou en s'accumulant en force dans les muqueuses au point de prendre le mucus et les cils en défaut.

En plus de servir de barrière à l'entrée des virus et des bactéries, le mucus, à condition qu'il soit bien hydraté, contient des substances capables de les tuer ou d'inhiber leur croissance. Parmi les plus abondantes, on trouve des **peptides antimicrobiens**. Ils ont un large spectre d'activité antimicrobienne puisqu'ils peuvent détruire ou inhiber de nombreuses bactéries, des levures, des parasites et des virus.

Vous lirez plus loin que ces peptides antimicrobiens sont notamment activés par la vitamine D et, de manière indépendante, par l'exposition au soleil.

C'est donc le système immunitaire inné qui mène la bataille, pendant les premières heures et les premiers jours qui suivent l'exposition à un nouvel agent pathogène, le temps que la réponse immunitaire adaptative se mette en place. Il a pour mission d'éviter la propagation d'infections, éliminer les agresseurs par des mécanismes de phagocytose et de toxicité cellulaire et mettre en action le système immunitaire adaptatif. Les cellules infectées par des virus sont identifiées et détruites par les cellules tueuses (NK pour *natural killers*), qui patrouillent en permanence. Un réseau d'environ 20 types de protéines solubles, appelé **système du complément** est mobilisé pour détruire les agents pathogènes extracellulaires. Les cellules du foie et les macrophages synthétisent en continu les protéines du complément; ces protéines sont abondantes dans le sérum sanguin et sont capables de répondre immédiatement aux micro-organismes infectieux.

Lorsque les mécanismes innés sont insuffisants pour éliminer une infection, la réponse immunitaire adaptative est mobilisée.

Le système immunitaire adaptatif

La réponse immunitaire adaptative a besoin de plusieurs jours pour s'établir, mais elle est spécifique à un virus ou une bactérie. Il existe deux types de réponses adaptatives: la réponse immunitaire humorale, qui est contrôlée par les cellules B activées et les anticorps et la réponse immunitaire à médiation cellulaire, qui est contrôlée par les cellules T activées.

Ces cellules ou lymphocytes sont des globules blancs de petite taille. Ils se forment avec d'autres cellules sanguines dans la moelle osseuse. Le fait qu'un lymphocyte immature devienne un lymphocyte B ou T dépend de

l'endroit où il mûrit: les B dans la moelle osseuse (d'où le B pour *bone marrow* ou moelle osseuse), les T dans le thymus (d'où le T).

Ils montent des attaques ciblées, une fois que des macrophages leur ont présenté des fragments d'antigènes récupérés sur les envahisseurs. Les **lymphocytes B** se transforment en cellules du plasma (plasmocytes) qui produisent des substances solubles connues sous le nom **d'anticorps**. Les **lymphocytes T** coordonnent la réponse immunitaire globale et éliminent les virus dissimulés dans les cellules infectées.

Les lymphocytes B patrouillent autour des ganglions lymphatiques, attendant qu'un macrophage vienne leur présenter un antigène ou qu'un envahisseur se présente. Lorsque l'anticorps d'un lymphocyte B correspond à un antigène, une transformation intervient. L'antigène se lie à l'anticorps, le lymphocyte B le phagocyte (il le «mange et le digère») et, avec l'aide d'un lymphocyte T auxiliaire (appelé *T-helper*), il se transforme en une grosse photocopieuse **qui va fabriquer dans le plasma des copies identiques d'anticorps spécifiques**, à un rythme sidérant: jusqu'à 10 millions de copies à l'heure (voir [page 29](#)).

Contrairement aux lymphocytes B, les lymphocytes T sont incapables de reconnaître les agents pathogènes sans assistance. Des cellules dendritiques, très présentes aux sites potentiels d'une infection (muqueuses), et des macrophages englobent et digèrent d'abord les agents pathogènes, ce qui donne naissance à des centaines ou des milliers d'antigènes. Ensuite, une cellule présentatrice d'antigène (APC) informe les lymphocytes T de l'infection.

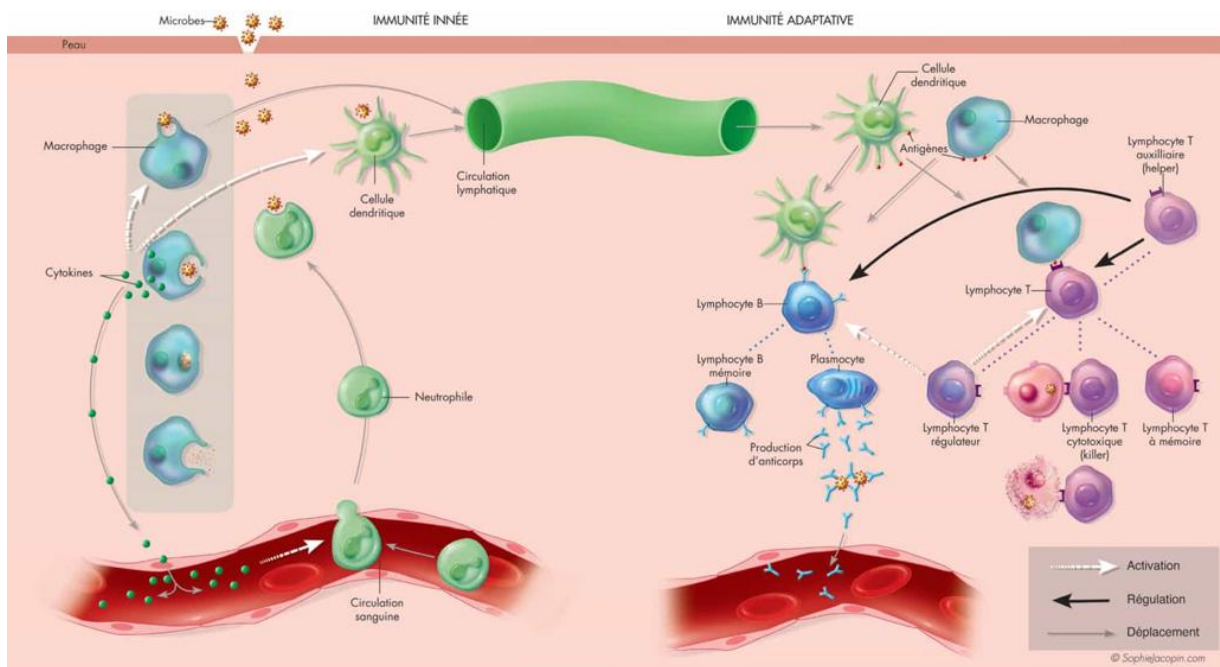
La famille des lymphocytes T

Il existe deux principaux types de cellules T: les lymphocytes T auxiliaires (T_H) et les lymphocytes T cytotoxiques (T_C). Les T_H reconnaissent des antigènes spécifiques. Il en existe deux sous-populations: T_{H1} et T_{H2} . Les cellules T_{H1} sécrètent des cytokines

inflammatoires pour améliorer l'activité des macrophages et d'autres cellules T. Les cellules T_H2 stimulent les cellules B naïves pour sécréter des anticorps. La réponse immunitaire dépend des types spécifiques de cytokines sécrétées par les cellules du système immunitaire inné, qui, à leur tour, dépendent de la nature de l'envahisseur.

Les cellules T cytotoxiques (T_C) attaquent et détruisent les cellules infectées. Elles sont particulièrement importantes pour la protection contre les infections virales.

Comment le système immunitaire nous défend contre les agresseurs



*La première barrière qui va empêcher les microbes d'entrer dans le corps est composée de **la peau**, des bonnes bactéries, des cils, des poils et du mucus. C'est l'immunité passive. Si un microbe parvient malgré tout à pénétrer cette barrière, **l'immunité innée** entre en jeu. Les **macrophages** et les cellules dendritiques sont activés: les macrophages détruisent les*

microbes (phagocytose) et sécrètent des **cytokines**. Les cytokines libérées vont aller recruter d'autres globules blancs, notamment des **neutrophiles**, issus de la circulation sanguine et vont conduire les macrophages et les cellules dendritiques vers les ganglions lymphatiques les plus proches. Dans les ganglions, les macrophages et les cellules dendritiques présentent les antigènes des microbes aux lymphocytes B et T. C'est **l'immunité adaptative**. Les **lymphocytes T** sont alors activés et vont se différencier en 4 types de cellules: T cytotoxiques (killer) qui vont tuer les cellules infectées (en rose), T auxiliaires (helper) qui vont stimuler d'autres lymphocytes B et T, T à mémoire (memory) qui vont répondre rapidement la prochaine fois qu'elles rencontreront un microbe identique ou aux caractéristiques proches, T régulateurs qui vont inhiber les cellules T et B une fois que le danger est passé. Les **lymphocytes B** vont se diviser et former des lymphocytes B mémoire pour répondre rapidement en cas d'infection future et des plasmocytes qui vont produire des anticorps. Les anticorps sont de petites protéines en forme de Y qui vont se fixer aux antigènes du microbe. Ces anticorps sont relâchés dans la circulation sanguine et pourront neutraliser les microbes directement ou «marquer» une cellule infectée afin que celle-ci soit reconnue et attaquée par d'autres cellules immunitaires comme les macrophages.

Les cellules T ont de nombreuses fonctions. Certaines répondent aux APC et induisent indirectement des réponses immunitaires en libérant des cytokines. D'autres stimulent les cellules B pour enclencher la réponse immunitaire humorale. Un autre type de cellules T détecte les signaux APC et tue directement les cellules infectées.

Lorsque des lymphocytes T et B sont activés, une partie d'entre eux garde le souvenir de l'envahisseur. S'il se présente à nouveau, le système immunitaire est prêt à le détruire. Cette immunité s'acquiert par une première infection ou artificiellement par un vaccin contenant des virus atténués ou des fragments du microbe.

Les lymphocytes B et les lymphocytes T sont donc programmés pour reconnaître des antigènes. On estime qu'ils ont dans leur «répertoire» 10^{15}

récepteurs. Avec une telle bibliothèque, il arrive que des récepteurs reconnaissent des antigènes qui ressemblent comme deux gouttes d'eau à des protéines de l'organisme. Pour éviter que ces protéines deviennent la cible du système immunitaire (ce qu'on appelle l'auto-immunité), le corps dispose de garde-fous qui permettent d'éliminer les cellules réactives et les auto-anticorps.

Si le virus ou la bactérie n'est plus jamais rencontré au cours de la vie, les cellules mémoire B et T circuleront pendant quelques années voire plusieurs décennies et mourront progressivement. Cependant, si vous êtes exposé à nouveau au même type d'agent pathogène, ces cellules se transformeront immédiatement en cellules Tc pour éliminer l'envahisseur.

Au cœur de l'inflammation

L'inflammation, on l'a vu, commence dès que le corps identifie un danger: un virus, une atteinte physique ou chimique, un manque d'oxygène, une irradiation, un stress psychologique, un manque de sommeil (voir [figure page 33](#)).

L'inflammation fait donc suite à un dommage subi par les cellules, ou encore un stress enregistré localement par les tissus ou par l'organisme tout entier. Elle a pour rôle principal d'éliminer les agresseurs, les cellules et tissus endommagés et commencer le processus de réparation.

Voici en quoi ce mécanisme protecteur peut se retourner contre nous.

Le système défensif sophistiqué qu'est l'immunité est l'héritage de plusieurs dizaines de millions d'années d'évolution des vertébrés.

Vu sous cette perspective, on peut considérer qu'il a pour but principal de permettre la reproduction de l'espèce, c'est-à-dire assurer la survie en vue de la procréation, qui dans l'espèce humaine est possible à l'adolescence. Le système immunitaire est donc extrêmement performant avant l'âge de vingt ans. Or, l'augmentation de l'espérance de vie, relativement récente,

n'a pas été prévue par l'évolution. Elle a pris le système immunitaire en défaut.

Tout d'abord, celui-ci n'était certainement pas préparé à devoir affronter, au-delà de la période de la jeunesse, les ennemis intimes des vertébrés que sont depuis l'origine virus et bactéries. Nos ancêtres du Paléolithique vivaient jusqu'à 30 à 50 ans. De nos jours, le système immunitaire doit assurer la protection de personnes vivant jusqu'à 80 ans et au-delà, soit un temps considérablement plus étendu que ce pour quoi il est programmé.

Ce n'est pas tout. À la surveillance classique des microbes et des blessures externes ou internes s'est ajoutée celle d'agresseurs modernes que sont les métaux lourds ou les toxiques comme le plomb ou le mercure. Et plus récemment encore, du fait de modifications profondes dans notre mode de vie et notre alimentation, les déséquilibres provoqués par un excès de graisses corporelles, un excès de sucre dans le sang, ou de substances qui résultent de cet excès de glucose, qu'on appelle produits de glycation avancés, dont on reparlera (voir [page 58](#)).

Car, vous l'avez maintenant compris, le système immunitaire est mis en action à tous les stades de ces stress, agressions et déséquilibres y compris non-infectieux puisqu'il a justement pour mission d'y mettre fin!

Par conséquent, au fur et à mesure que les années passent, l'immunité doit faire face à un fardeau permanent issu de plusieurs décennies d'expositions imprévues.

Ces stress chroniques entraînent une charge inflammatoire de plus en plus importante qui trouve son aboutissement dans **une inflammation chronique**. Celle-ci diminue la qualité des défenses anti-infectieuses et anticancer et, on le verra, elle augmente le risque de maladies chroniques et diminue la survie. L'inflammation est en effet impliquée dans le développement et la progression de la plupart des maladies chroniques non-transmissibles liées à l'âge comme les maladies cardio-vasculaires, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, l'athérosclérose, le diabète,

l'ostéoporose et même le cancer. Toutes ont une composante inflammatoire [3](#).

Lorsqu'une cellule est stressée, que ce soit par une température trop élevée ou trop basse, un pH extrême (c'est-à-dire si l'intérieur de la cellule est trop acide ou trop basique), l'exposition aux rayonnements, un manque de nutriments ou d'oxygène, mais que ce stress n'est pas suffisant pour conduire à la mort de la cellule, celle-ci déclenche des mécanismes de réparation qui passent par la synthèse de protéines de stress (*heat shock proteins*), l'activation de mécanismes de nettoyage (autophagie, voir [page 50](#)) ou encore la production de cytokines. Bref, notre cellule se débrouille comme elle peut. Et très souvent, cela suffit pour mettre fin au déséquilibre.

Mais si les cellules sont nombreuses à subir le stress, si c'est le cas d'un tissu tout entier et que l'agression se prolonge, le système cellulaire autonome n'est pas toujours capable de contrôler la situation en rendant les cellules à nouveau saines et fonctionnelles. Elles courent alors le risque d'entrer en sénescence ou mourir. Les cellules menacées appellent alors à l'aide, en sécrétant des cytokines inflammatoires.

Les différents dangers qui mettent en alerte le système immunitaire



Agents infectieux

Virus

Bactéries

Levures

Parasites



Atteintes physico-chimiques

Blessure

Traumatisme

Chirurgie

Arthrose

Brûlure

Hypoxie



Mode de vie

Stress chronique

Manque chronique de sommeil

Exercice (surentraînement)



Psychologie

Dépression

Anxiété



Alimentation

Allergènes (personnes susceptibles)

Alimentation à charge glycémique élevée

Alimentation pauvre en fibres

Ratio oméga-6/oméga-3 excessif

Acides gras *trans*

Produits de Maillard. AGE

Alcool



Toxiques environnementaux

Tabac

Métaux lourds et de transition
PCB, dioxines
Pesticides
Perturbateurs endocriniens
Pollen
Polluants atmosphériques, particules fines

Anomalies biologiques

Résistance à l'insuline
Glycémie élevée
Hypertension
Athérosclérose
Adiposité abdominale
Stéatose (foie, pancréas...)
Cholestérol en excès et cholestérol oxydé
Cristaux de cholestérol
Cristaux de calcium
Cristaux d'acide urique
Homocystéinémie

Radiations

Rayons U.V.
Rayons X

Celles-ci stimulent les globules blancs locaux, qu'on appelle macrophages résidents, et qui affluent pour tenter de régler le problème. Lorsque le stress subi par les tissus excède les capacités de réparation de ces globules blancs, c'est à leur tour de sonner l'alarme. Ils le font en relarguant des cytokines

supplémentaires pour recruter d'autres globules blancs (monocytes) en circulation ou des facteurs de croissance (comme les IGF).

Ce signal de danger amplifié peut activer tout le système immunitaire, pas uniquement sa branche locale, et générer une inflammation qui gagne tout un organe, voire tout le corps. Le seul objectif du système immunitaire est alors de restaurer la fonctionnalité des tissus.

Pas toujours la faute aux virus

L'inflammation n'est pas déclenchée que par des virus ou des bactéries. Elle peut être activée par des tissus stressés ou endommagés. Par exemple, la formation de cristaux dans les articulations est responsable d'une condition inflammatoire qu'on appelle la goutte. Lorsque ces cristaux atteignent une certaine taille, ils sont détectés par les macrophages et traités comme s'il s'agissait de corps étranger: les tentatives d'élimination de ces cristaux déclenchent une inflammation.

La plupart du temps, l'inflammation joue un rôle bénéfique, et tout finit par rentrer dans l'ordre. Mais il arrive que cette réponse immunitaire fasse plus de mal que de bien.

Quand l'inflammation fait plus de mal que de bien

Si un virus vous infecte, vous aurez de la fièvre, des douleurs, et vos vaisseaux vont se dilater. Le médiateur pro-inflammatoire TNF-alpha va augmenter la glycémie (le taux de sucre dans le sang) et empêcher l'insuline de le faire baisser: il s'agit en effet de maintenir une glycémie pour nourrir les cellules soldats du système immunitaire. L'armée a besoin d'être ravitaillée!

Cette augmentation de glycémie s'apparente, toutes proportions gardées, à une résistance à l'insuline, telle qu'on la rencontre chez les personnes

obèses. Elle est ponctuelle et anodine chez les personnes qui, en dehors d'une infection, ont une glycémie normale et sont sensibles à l'insuline.

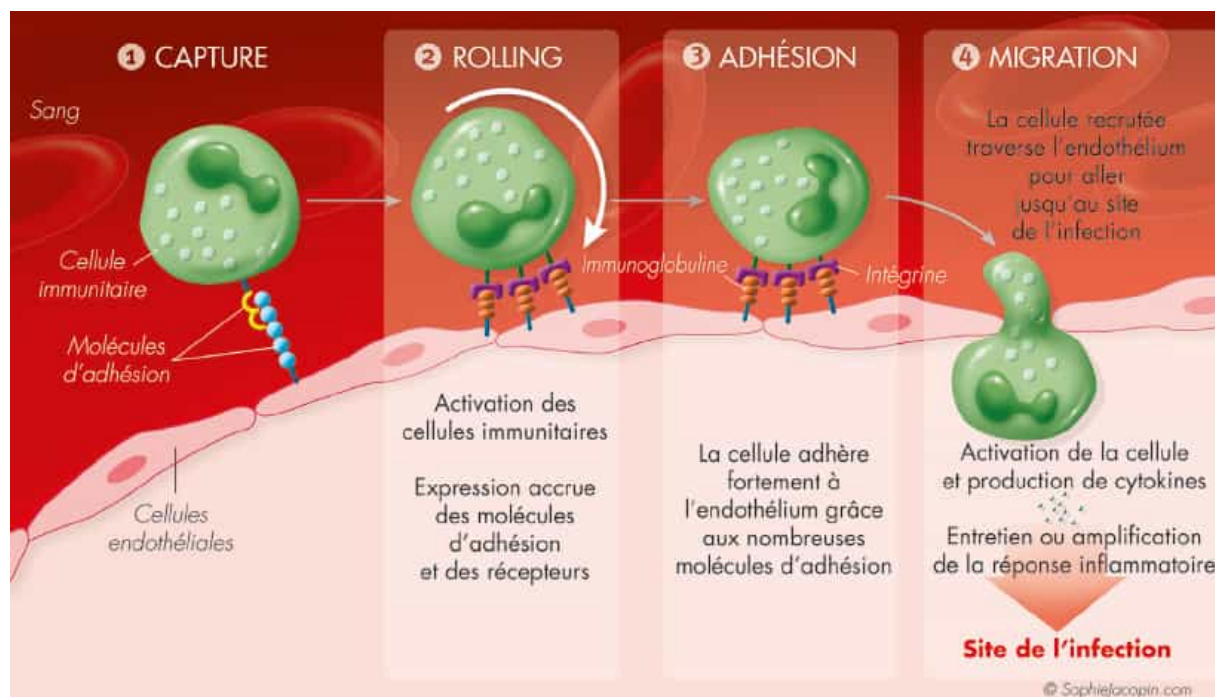
Elle l'est moins chez des personnes obèses ou des diabétiques dont le système immunitaire est chroniquement activé, du fait d'une résistance à l'insuline.

Sous l'influence des cytokines, le foie fabrique des protéines dites de phase aiguë; elles ont pour mission d'aider le système immunitaire à identifier et éliminer la source de l'agression. Mais elles peuvent endommager les tissus. Comme ces protéines sont en quantité élevée en cas d'infection ou d'inflammation, on comprend que le médecin s'appuie sur leur dosage pour faire son diagnostic. C'est notamment le cas du marqueur direct qu'est la CRP ou protéine C-réactive, ou encore du marqueur indirect qu'est la vitesse de sédimentation (lire encadré page suivante).

Toujours au cours de la réponse inflammatoire aiguë, des molécules d'adhésion vont être sécrétées par les cellules qui constituent le revêtement interne des vaisseaux sanguins (endothélium, lire [page 242](#)), pour permettre aux cellules immunitaires de s'infiltrer jusqu'au site victime de l'agression (voir figure page suivante). Ces cellules immunitaires recrutées par les cytokines, ce sont des globules blancs neutrophiles et monocytes. Les neutrophiles ingèrent les microbes et les cellules infectées, qu'ils tuent en leur injectant des produits chimiques toxiques comme l'eau oxygénée ou l'acide hypochloreux.

Il faut comprendre que dans sa phase initiale, l'inflammation a un prix: elle entraîne des dommages collatéraux importants pour les tissus environnants parce que l'objectif est de détruire rapidement l'envahisseur ou les tissus endommagés sans faire de discrimination. Dans la phase de réparation, les neutrophiles sont remplacés par des macrophages; c'est une phase destinée à retrouver l'équilibre.

Rôle de l'endothélium dans le recrutement des cellules immunitaires



CRP et vitesse de sédimentation (VS)

La CRP augmente dans les 4 à 6 heures qui suivent le début de l'inflammation et atteint un pic dans les 36 à 50 heures. La moitié de la CRP est éliminée en 4 à 7 heures, ce qui signifie que le taux sérique mesure l'inflammation en cours. L'inconvénient de la CRP est qu'elle s'élève dans de nombreux cas de stress cellulaire comme l'obésité, le tabagisme, le diabète, l'hypertension, la dépression, l'âge avancé... Cependant, dans 9 cas sur 10, une CRP très élevée (> 500 mg/L) signe une infection bactérienne. La vitesse de sédimentation des globules rouges (VS) est une mesure indirecte des protéines de phase aiguë. C'est la vitesse, mesurée en mm/h, à laquelle les globules rouges se déposent dans un tube. Elle est augmentée lorsque les concentrations de protéines de phase aiguë s'élèvent: fibrinogène, immunoglobulines. La VS augmente dans les 24 heures qui suivent une infection. Elle peut rester élevée plusieurs semaines après l'augmentation initiale. Comme la CRP, elle manque de spécificité: une VS élevée est trouvée dans l'anémie, certains cancers et dans l'insuffisance rénale.

La réponse immunitaire inflammatoire a un coût énergétique élevé. Au cours d'une infection, le métabolisme de base (les calories brûlées au repos) est augmenté de 25 à 50% (voire 100% dans les infections sévères). Cela explique pourquoi on peut perdre beaucoup de poids en cas d'infection. Une partie de cette énergie sert à détruire les tissus endommagés et à les réparer, l'autre a permis au foie de fabriquer les protéines de phase aiguë.

De plus, lorsque s'installe une inflammation chronique, elle mobilise les cellules utilisées pour réparer les dommages qu'elle occasionne aux tissus. Un beau jour, ces cellules peuvent venir à manquer, ce qui peut pénaliser les tissus qui en ont besoin, et donc favoriser la progression de maladies comme les maladies coronariennes.

Comment ne pas être malade

Je le répète, mais je suis aujourd'hui convaincu que le meilleur moyen de rester en bonne santé ou de retrouver la santé, c'est d'éviter, tout au long de sa vie, d'activer inutilement le système immunitaire et son corrolaire l'inflammation (voir figure [page 41](#)).

Vous pourriez me répondre que puisque l'inflammation chronique est une menace, il suffit de supprimer tout processus inflammatoire, et hop, finis les problèmes! Malheureusement, ça n'est pas aussi simple, car on a besoin d'un minimum d'inflammation!

Expérimentalement, lorsqu'on élimine l'inflammation, une plaie ne cicatrise pas, parce que la prolifération de cellules et de tissu qui participent à la réparation et à la régénération des tissus est entravée.

De plus, dans un environnement trop anti-inflammatoire, la réponse immunitaire peut être insuffisante et l'infection se propager. Donc, plutôt que de supprimer l'inflammation, faisons en sorte d'éviter les situations qui vont l'activer.

Ce livre rassemble un grand nombre de moyens d'action qui visent la santé totale, c'est-à-dire la prévention des maladies chroniques non-transmissibles et des maladies infectieuses en:

- freinant le vieillissement immunitaire,
- évitant d'activer inutilement le système immunitaire,
- lui donnant un appui quand il est sollicité pour lutter contre un agent infectieux, qui est sa mission première,
- le régulant pour éviter qu'il ne s'emballe lorsqu'il lutte contre un virus comme le coronavirus.

Chacun de ces moyens d'action est soutenu par des milliers de données scientifiques. Pour écrire ce livre, j'en ai consulté près d'un millier, et cité plus de 700, que j'ai vulgarisées en autant d'explications. Elles sont assorties de conseils d'hygiène de vie très concrets, très détaillés qui portent sur l'alimentation, la supplémentation, les habitudes de vie (sommeil, gestion du stress...), l'exercice physique. Lorsqu'il existe des incertitudes sur leur efficacité réelle, je le signale. Il faut alors les envisager comme des hypothèses plausibles, en attente de confirmation.

Je vais d'abord vous montrer, dans la première partie, comment on peut freiner le vieillissement du système immunitaire – ce qu'on appelle l'immunosénescence – pour conserver au système immunitaire toutes ses capacités, toute son amplitude – y compris à un âge avancé.

Dans cette première partie, vous trouverez six stratégies, toutes fondées sur la science, que vous pourrez adopter quel que soit votre âge. Beaucoup font appel au puissant levier que constitue l'alimentation. Vous verrez par exemple comment, en optimisant le fonctionnement de nos minuscules centrales énergétiques cellulaires, les mitochondries, on peut empêcher le déclenchement de réactions inflammatoires.

Nous allons ensuite, dans la deuxième partie, parler des principaux événements qui peuvent activer inutilement l'immunité et l'inflammation – glycémie élevée, surpoids ou obésité, risque cardio-vasculaire élevé... – et des mesures à mettre en place pour les corriger et les prévenir.

Il est très important de corriger ces anomalies et l'inflammation qui les accompagne, pour éviter qu'elles ne conduisent à une maladie qui sera ensuite plus délicate à inverser: dans les études épidémiologiques, les personnes ayant les taux d'interleukine-6 et de CRP les plus élevés (marqueurs de l'inflammation) ont aussi plus de risques de mortalité par cancer ou maladies cardio-vasculaires.

C'est ce que l'on voit aujourd'hui aux États-Unis où les changements alimentaires intervenus ces dernières décennies ont conduit à une explosion de l'obésité. La conséquence, c'est que l'espérance de vie des personnes obèses a diminué et que, par rapport aux autres pays développés, ce pays n'a connu que des améliorations relativement modestes des taux de mortalité au cours des deux dernières décennies, malgré la réduction du tabagisme ⁴.

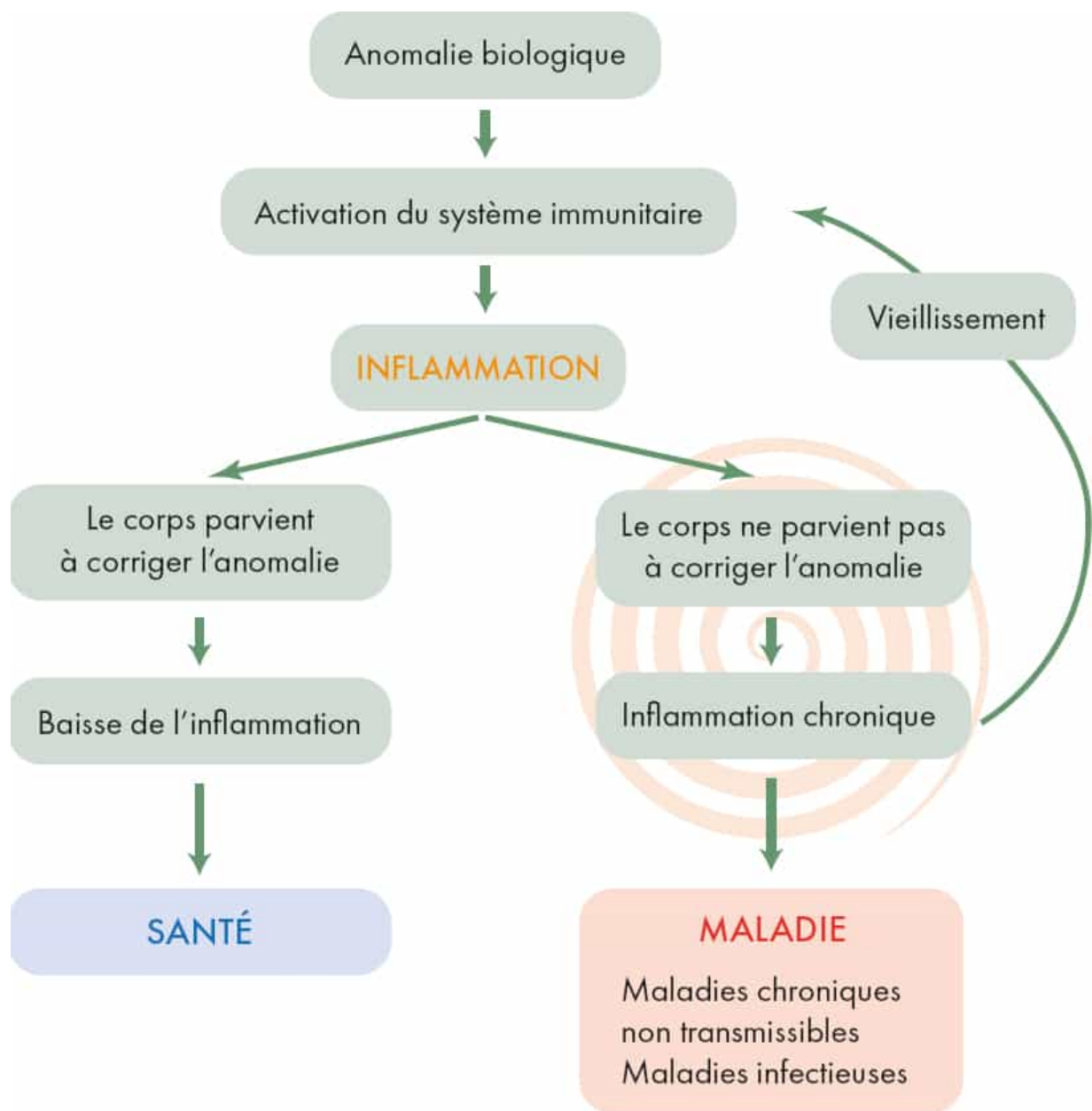
Les anomalies métaboliques doivent aussi être corrigées parce qu'elles minent, on l'a vu, la capacité à se défendre en cas de maladie infectieuse. Par exemple, l'obésité est le premier facteur de risque de décès par covid-19 chez les moins de 64 ans, selon une étude américaine, alors que c'est le cas de l'hypertension après 65 ans ⁵.

Le choix des aliments, là aussi, joue un rôle crucial, de plus en plus reconnu par les médecins. Comme le dit le Pr Robert Lustig, professeur d'endocrinologie pédiatrique à l'université de Californie et auteur du livre *Sucre, l'amère vérité: «Parce que les aliments ultratransformés conduisent à l'inflammation, la covid-19 exploite cette opportunité.»* Et pour le Dr Kailish Chand, vice-président honoraire de la British Medical Association: *«Non seulement une campagne publique massive sur la qualité de l'alimentation sauverait des vies, mais elle changerait à jamais le cours de la santé de la nation.»*

Nous détaillerons aussi dans cette partie les rôles moins connus du stress, du sommeil, de l'exercice et des hormones sur l'immunité.

Enfin, la troisième partie est consacrée aux stratégies concrètes que vous pouvez déployer en cas de menace virale. J’y présente les gestes qui diminuent le risque de tomber malade. Je présente aussi, à titre informatif, des pistes qui, en cas d’infection, pourraient bénéficier au système immunitaire. Encore une fois, il ne s’agit pas de «stimuler» l’immunité, mais de lui donner les moyens de vous défendre sans emballement excessif, ce qui pourrait mettre votre santé en danger. Cela commence par éviter de manquer de vitamines et minéraux. Beaucoup des pistes présentées dans la [partie 3](#) n’ont pas été évaluées dans des essais cliniques contrôlés et randomisés. Il faut donc les aborder avec prudence et mesure, en tenant compte de votre état de santé et de vos antécédents, donc en échangeant avec votre médecin traitant, qui saura vous conseiller et vous suivre.

Le rôle du système immunitaire dans la santé



Lorsque le corps ne parvient pas à corriger l'anomalie, il entre dans la spirale de l'inflammation chronique qui active le système immunitaire en permanence, le fait vieillir prématurément et peut conduire à la maladie.



Tout ce qui concourt à mobiliser et suractiver le système immunitaire est, à terme, potentiellement dangereux. Tout ce qui concourt à le préserver est bénéfique pour l'espérance de vie - et l'espérance de vie en bonne santé. Ici nous allons passer en revue tout ce qui concourt à préserver et freiner son vieillissement.

CHAPITRE 2

Dépister et traiter tous les foyers infectieux

Les données sur l'espérance de vie montrent que celle-ci est plus élevée dans les pays tempérés et nordiques, où la circulation microbienne est faible et les mesures d'hygiène importantes, qu'au niveau de l'équateur où les menaces infectieuses sont nombreuses et les barrières contre celles-ci plus incertaines.

Lorsqu'on doit se battre en permanence contre les infections, on peut se retrouver face à un autre ennemi: l'inflammation chronique, qui expose au vieillissement du système immunitaire – l'immunosénescence — et plus généralement au vieillissement accéléré.

Un exemple en est donné par l'infection au VIH: les patients positifs pendant plusieurs années présentent les mêmes caractéristiques de vieillissement de leurs cellules immunitaires que les personnes âgées ⁶.

L'augmentation de l'espérance de vie dans les pays développés est en partie liée au fait que l'exposition à des infections virales et parasitaires persistantes a diminué à partir du XIX^e siècle grâce à l'accès à des logements plus salubres, la diminution de la présence de micro-organismes et de toxiques dans l'eau courante et l'alimentation, une amélioration des soins médicaux, et plus tard l'introduction de la vaccination. L'augmentation de l'espérance de vie au cours du XX^e siècle dans les pays développés s'explique aussi par le recul des carences nutritionnelles, et plus généralement par un meilleur équilibre alimentaire.

Malgré tout, certaines infections peuvent être négligées ou passer relativement inaperçues. C'est le cas des infections de la cavité buccale, de

celles du système digestif (infection de l'estomac par *Helicobacter pylori*), des infections urologiques à répétition, des infections transmises par les tiques, comme la maladie de Lyme, qui sont parfois silencieuses ou miment d'autres problèmes de santé. De manière assez spectaculaire, le traitement de la parodontite chez les diabétiques réduit l'inflammation générale ⁷.

Il faudrait donc dépister et traiter ces sources de stimulation immunitaire. Les médecins devraient systématiquement rechercher la présence d'infections chroniques, en particulier chez les personnes âgées, et mettre en place des procédures pour les éradiquer.

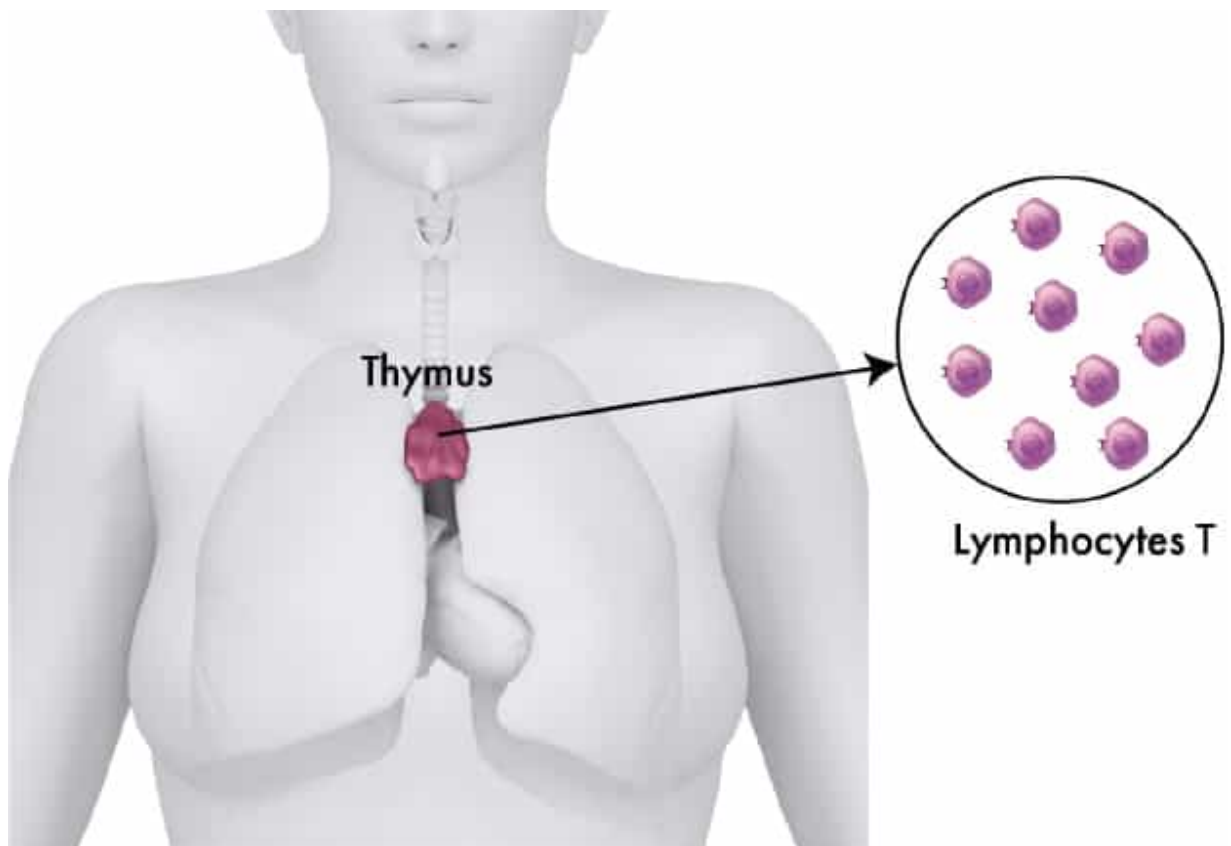
Cela pourrait éviter le vieillissement précoce du système immunitaire, influencer très probablement notre espérance de vie de manière positive et augmenter notre capacité tout au long de l'existence à surmonter un épisode infectieux aigu.



CHAPITRE 3

Prendre soin de son thymus

Le thymus est un petit organe situé au-dessus du sternum (voir figure ci-dessous), particulièrement important pour l'immunité. C'est là que se développent des cellules du système immunitaire appelées lymphocytes T (T comme l'initiale du mot thymus). Les lymphocytes T sont une famille de globules blancs qui réagissent aux nouvelles infections, puis gardent la mémoire, souvent pendant plusieurs années, de l'agresseur auquel vous avez été exposé, de sorte que s'il réapparaît, une réponse défensive est déclenchée.



Les lymphocytes T sont une catégorie de globules blancs qui jouent un grand rôle dans la réponse immunitaire adaptative. Ils prennent naissance dans le thymus.

Malheureusement, au fur et à mesure que les années passent, le thymus perd de son volume. Et cela ne concerne pas que les septuagénaires, puisque cette «involution» commence dès l'âge de 10 ans, si bien qu'à 25 ans, le thymus a déjà perdu 30% de sa masse et à 60 ans, plus de la moitié. Cette involution du thymus va avoir pour conséquence une diminution du nombre de cellules T avec l'âge, et certaines d'entre elles en particulier.

Il existe en effet plusieurs types de lymphocytes T: certains sont dits «**naïfs**» et d'autres «**mémoire**». Alors que les cellules «mémoire» sont programmées pour reconnaître un agresseur déjà rencontré (voir figure [page 29](#)), les cellules naïves nouvellement produites par le thymus sont celles qui permettent de lancer une défense contre des microbes que vous n'avez jamais rencontrés auparavant.

L'involution du thymus affecte surtout la production des lymphocytes T «naïfs», ce qui entraîne une diminution de la capacité du système immunitaire à terrasser un nouvel ennemi et contribue au déclin immunitaire lié à l'âge (lire encadré ci-dessous).

Un espace immunologique moins diversifié

Avec l'âge, la structure du système immunitaire, qu'on appelle «l'espace immunologique», perd de sa variété et de sa capacité à réagir à de nouveaux intrus. Dans les premières décennies de la vie, le thymus produit une large gamme de lymphocytes T dits «naïfs» parce qu'ils n'ont pas été mis en contact avec des virus et d'autres agresseurs; très adaptables, ils apprennent au fil des infections à mémoriser les caractéristiques des agresseurs. Mais les années passant, le thymus diminue de volume et le nombre de ces lymphocytes naïfs diminue; ils laissent la place à des lymphocytes T éduqués à réagir

contre un répertoire de virus que l'organisme a déjà rencontrés. Ceci a des conséquences malheureuses puisque cela diminue la capacité du système immunitaire à réagir à des virus inconnus ⁸. C'est probablement l'une des raisons pour lesquelles l'épidémie de covid-19 a affecté principalement les personnes âgées.

Peut-on rajeunir le thymus?

Peut-on freiner l'involution du thymus, responsable du déficit en lymphocytes T naïfs, voire le rajeunir? Des études expérimentales laissent penser que c'est envisageable. Voici quelques pistes, qui demandent confirmation par des études plus importantes.

La biotine, une vitamine dont il ne faut pas manquer. Chez l'animal, un régime déficitaire en biotine (vitamine B8) ⁹ accélère l'involution du thymus. On peut émettre l'hypothèse qu'il en va de même chez l'homme, même si des preuves formelles manquent. C'est une incitation à éviter les déficits en vitamines et minéraux.

Iode, magnésium et zinc, trois minéraux à surveiller. Chez l'animal toujours, les déficits en iode ¹⁰ et en magnésium ¹¹ accélèrent l'involution du thymus, alors que le zinc en quantité suffisante freine l'involution du thymus ou favorise sa régénération.

L'arginine, un acide aminé critique. L'acide aminé arginine s'oppose expérimentalement à l'involution du thymus ¹². Mais on manque d'études chez l'homme.

Thyroxine, mélatonine, DHEA, trois hormones importantes pour la santé du thymus. La thyroxine (une hormone thyroïdienne), la mélatonine (l'hormone de la glande pinéale impliquée dans la régulation de l'horloge circadienne, c'est-à-dire du rythme jour-nuit) peuvent expérimentalement

freiner ou inverser la perte de volume du thymus ¹³. De plus, la DHEA (déhydroépiandrosterone) une hormone stéroïde qui diminue avec l'âge, pourrait s'opposer à l'involution du thymus provoquée par le cortisol, une hormone liée au stress qui, elle, augmente avec l'âge ¹⁴. Là encore, des essais chez l'homme sont nécessaires pour valider ces pistes.

À retenir

Pour préserver le thymus, veillez à votre statut en vitamines et minéraux

Les déficits en micronutriments pourraient accélérer l'involution du thymus. Il est donc conseillé de suivre les conseils alimentaires de ce livre. On peut aussi prendre par précaution un complément de vitamines et minéraux aux doses nutritionnelles.

Demandez un avis médical à partir de 40-50 ans

Un dosage de la DHEA peut être réalisé, et en cas de difficultés à s'endormir, la prise de mélatonine pourrait être utile.

Consultez votre médecin aussi dans les cas suivants

En cas de frilosité, prise de poids, peau sèche, un bilan thyroïdien peut être utile.

CHAPITRE 4

Activer l'autophagie

En 2016, le chercheur japonais Yoshinori Ohsumi a reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine pour ses recherches sur l'autophagie. De quoi s'agit-il et pourquoi cela mérite-t-il un Nobel?

L'autophagie est un **processus de nettoyage** qui permet aux cellules de se débarrasser de protéines qui, n'étant plus fonctionnelles, sont devenues encombrantes, voire dangereuses.

On pense que ce processus très ancien a évolué en réponse aux stress que subit la cellule. Le manque d'oxygène, des gènes endommagés, l'exposition à des agents toxiques, le manque de nourriture sont autant de facteurs qui déclenchent l'autophagie.

Par exemple, en période de jeûne – qui est un stress pour l'organisme, les cellules digèrent et recyclent leurs propres protéines et éliminent dans le même temps les déchets toxiques, les virus et bactéries ou les composants cellulaires morts ou endommagés. Il s'agit donc à la fois d'un processus de nettoyage et de renouvellement ou rajeunissement cellulaire.

L'autophagie est essentielle à notre survie – les cellules ne pourraient pas survivre sans elle.

Des défauts dans le mécanisme d'autophagie sont associés à la survenue de cancers, maladies inflammatoires, maladies neurodégénératives, maladies cardio-vasculaires, diabète, obésité et... infections ¹⁵.

L'autophagie prévient l'inflammation en éteignant les signaux d'alerte qui, dans le cas contraire, se mettraient en place pour informer le système immunitaire de la présence d'anomalies moléculaires ou de nécroses.

Au cœur de l'autophagie

L'autophagie est sous commande de deux molécules au moins. La première s'appelle **AMPK**, la seconde **mTOR**.

L'AMPK est activée lorsque l'énergie d'une cellule est compromise par toute forme de stress, et notamment par le manque de nourriture. Lorsque l'AMPK s'élève, le processus d'autophagie entre en action.

L'autre acteur majeur de l'autophagie, mTOR, est un facteur de croissance qui intervient dans la croissance cellulaire et la synthèse de protéines. Il active également les récepteurs de l'insuline. Mais à l'inverse de l'AMPK, chaque fois que mTOR monte, l'autophagie est inhibée ou bloquée.

La leucine, un acide aminé qui entre dans la composition de presque toutes les protéines, est également un régulateur clé de l'autophagie. Lorsque le taux de leucine dans le sang baisse, l'autophagie est activée.

Malheureusement, les processus d'autophagie ont tendance à diminuer avec l'âge. Une des clés de la régulation de l'immunité, donc de la longévité, pourrait être d'augmenter la capacité autophagique de nos cellules. Une étude a révélé que les cellules des centenaires présentaient une activité d'autophagie particulièrement élevée ¹⁶.

Comment activer l'autophagie naturellement

On l'a vu, mTOR inhibe l'autophagie et un excès de mTOR pourrait même conduire au diabète, à l'acné, au cancer et aux maladies neurodégénératives ^{17, 18, 19}. On pourrait donc se donner comme objectif d'abaisser mTOR et d'activer l'AMPK. Mais ce n'est pas si simple! La difficulté avec mTOR,

c'est que nous en avons besoin pour prendre ou conserver des muscles. En plus, mTOR permet la création de nouvelles mitochondries, les minuscules centrales énergétiques de la cellule et favorise la production de lymphocytes T. Il faut donc contenir mTOR sans totalement l'inhiber.

Voici quelques pistes issues de la recherche pour y parvenir.

Suivre un jeûne intermittent

L'un des moyens les plus simples d'activer l'autophagie, c'est de pratiquer le jeûne. On considère qu'un jeûne d'une durée de 14 à 16 heures permet l'autophagie, mais que le processus est plus sûrement encore enclenché **après 18 à 24 heures** de jeûne. Cela a été vérifié dans une étude chez l'animal ²⁰. Chez l'homme, on manque encore de données solides, mais les avantages maximaux seraient obtenus après 48 à 72 heures de jeûne.

Même si vous ne jeûnez pas aussi longtemps, vous pouvez respecter un intervalle de 14 heures au moins entre le dîner et le petit déjeuner et vous abstenir d'avaler quoi que ce soit dans cet intervalle. Vous pouvez aussi décider de sauter le petit déjeuner, et vous voilà alors dans le jeûne intermittent.

Il existe des contre-indications au jeûne intermittent, parlez-en à votre médecin si vous avez des problèmes de santé.

Maîtriser sa glycémie

Une autre stratégie consiste à éviter des taux élevés de glucose dans le sang et les tissus, ce qui peut être facilement fait en suivant le régime crétois à charge glycémique basse proposé dans ce livre (voir [page 168](#)). Les régimes alimentaires riches en calories, en protéines, en glucides sont tous des activateurs de mTOR.

Manger des protéines animales et des laitages modérément

Les personnes jeunes et en bonne santé, si elles ne pratiquent pas le culturisme ou la musculation de façon intensive, devraient consommer avec modération les aliments riches en protéines et en leucine (un acide aminé présent dans les produits animaux) ou augmenter ces aliments seulement par période. En effet, ceux-ci activent le facteur mTOR.

Parmi les aliments qui stimulent le plus ce facteur de croissance, figurent les produits laitiers (lire encadré ci-dessous) ²¹. Vous pouvez suivre les conseils de l'École de santé publique de Harvard, repris dans mon livre *Lait, mensonges et propagande*, en consommant de zéro à deux portions de produits laitiers par jour.

Lait de vache, lait humain et mTOR

Le lait de vache contient trois fois plus de protéines et de leucine que le lait maternel humain. C'est donc un activateur puissant des facteurs de croissance comme mTOR.

Au cours de la première année d'allaitement, un veau prend près de 40 fois plus de poids qu'un nourrisson humain allaité par sa mère. Les laits infantiles à base de lait de vache augmentent considérablement les concentrations de leucine, d'insuline et du facteur de croissance IGF-1 dans le sang des bébés, par rapport à l'allaitement maternel. Ces grandes différences dans l'amplitude de l'activation des facteurs de croissance peuvent expliquer pourquoi les bovidés grossissent et grandissent plus vite que les humains. Les enfants qui consomment beaucoup de protéines laitières activent leurs facteurs de croissance et ont souvent une plus grande taille que ceux qui en consomment peu ou pas.

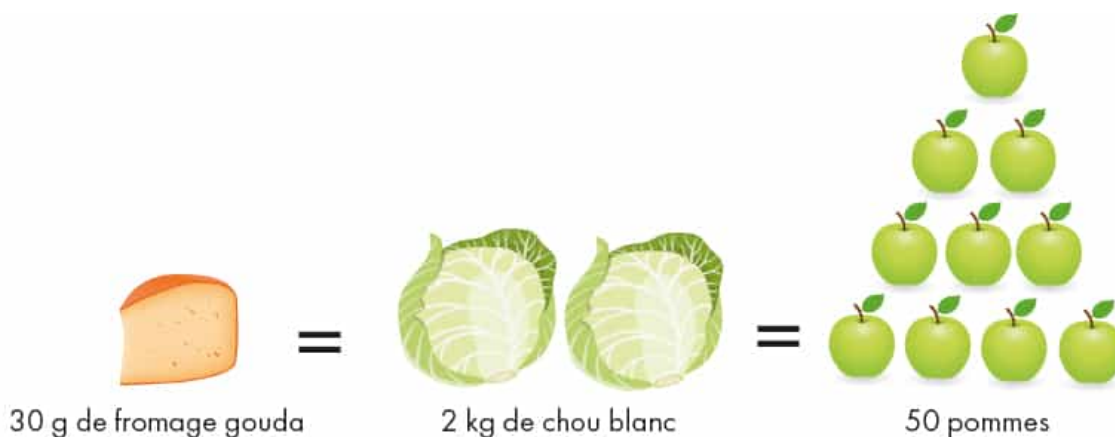
La consommation de protéines laitières explique en grande partie les gains de taille ces dernières décennies en France, mais aussi les différences de taille moyenne entre les pays du nord et du sud de l'Europe.

Manger majoritairement des végétaux

Les régimes alimentaires à base de végétaux activent peu le facteur de croissance mTOR. Cela est dû notamment au fait que les produits végétaux contiennent moins de leucine que les produits animaux en général et les produits laitiers en particulier.

Par exemple, 100 g de gouda apportent 2,4 g de leucine, alors que 100 g de chou blanc n'en apportent que 0,056 g et 100 g de pomme seulement 0,016 g ²².

Pour se procurer la quantité de leucine fournie par une part de gouda, il faudrait consommer plus de 2 kg de chou blanc ou 50 pommes!



Pour se procurer la quantité de leucine fournie par une part de fromage gouda, il faudrait consommer plus de 2 kg de chou blanc ou 50 pommes.

On peut donc adopter un régime alimentaire centré sur les végétaux, même s'il n'est pas végétarien: **la simple présence de végétaux à chaque repas peut atténuer l'activation de mTOR et favoriser l'autophagie.** En effet, des substances présentes dans les légumes crucifères que constitue la famille des choux (indole-3-carbinol), le thé vert (épigallocatechine gallate ou EGCG), le soja (génistéine), le curcuma (curcumine), les cacahuètes et le vin (resvératrol), le café (caféine) inhibent directement ou indirectement la voie mTOR.

Après 60 ans, miser sur les protéines végétales et les oméga-3

Après 60 ans ou en cas d'immobilisation ou d'hospitalisation, le risque de perdre de la masse musculaire est réel et doit être pris en compte. Dès la cinquantaine, on perd environ 1% de masse musculaire et 3% de force par an, et plus encore si on bouge peu. Un apport de protéines satisfaisant permet de maintenir le facteur de croissance mTOR et freiner (sans l'enrayer totalement) cette perte musculaire. Les aliments les plus étudiés pour s'opposer à la perte de muscle chez les personnes de tous âges hospitalisées ou peu mobiles ont été le bœuf, les œufs, les volailles, les produits laitiers, mais si on souhaite activer l'autophagie, on peut opter pour des protéines végétales comme le soja.

Les poissons gras, qui renferment des **acides gras oméga-3** sont intéressants car ces acides gras interviennent dans les mécanismes d'activation de la croissance musculaire ²³.

Si la perte musculaire est profonde, les suppléments suivants sont conseillés (il existe des contre-indications) ²⁴:

- oméga-3 (EPA et DHA): environ 4 grammes par jour;
- protéines de petit-lait (whey): 30 g/j;
- créatine: 2,5 g/j;
- vitamine D: 500 UI/j;
- calcium: 400 mg/j.

Pour continuer à favoriser l'autophagie avec un régime plus protéique, on pourrait aussi consommer des végétaux en grande quantité et observer un jeûne intermittent de 14 heures, par exemple en prenant un dîner à 19 h et un petit déjeuner à 9 h le lendemain.



Les compléments alimentaires qui peuvent favoriser l'autophagie

La glucosamine, le resvératrol, l'acide hydroxycitrique (extrait du fruit *Garcinia cambogia*), la curcumine (principe actif du curcuma), l'extrait de

thé vert (ou EGCG) ²⁵ sont expérimentalement des inhibiteurs de mTOR, des activateurs de l'AMPK ou les deux ²⁶. C'est également le cas de la mélatonine. Des confirmations par des études chez l'homme sont nécessaires. Attention si vous optez pour la prise de ces substances, il existe des contre-indications.

Il existe des médicaments qui favorisent l'autophagie mais je le signale à titre purement informatif. L'aspirine, la metformine (un antidiabétique) et la rapamycine (un immunosuppresseur) ont pour cible mTOR ²⁷. Ces médicaments ont des effets indésirables potentiels et des contreindications. Seul un médecin peut juger de l'opportunité de les prescrire.

À retenir

L'autophagie est un **processus de nettoyage** qui permet aux cellules de se débarrasser de protéines encombrantes. L'autophagie permet de ne pas activer inutilement le système immunitaire.

Des défauts dans ce mécanisme sont associés à la survenue de maladies inflammatoires, maladies chroniques et infections.

Pour tous, à tout âge

Adopter une alimentation riche en végétaux. Dîner tôt et prendre le petit déjeuner 14 heures plus tard et/ou envisager des jeûnes réguliers ou épisodiques s'il n'existe pas de contre-indications.

Après 60 ans et en cas d'hospitalisation ou d'immobilisation

Veiller aux apports en protéines, animales ou végétales.

En cas de fonte musculaire, envisager des suppléments de protéines, d'oméga-3 et de créatine. Comme il existe des contre-indications, toujours prendre l'avis du médecin.

CHAPITRE 5

Diminuer les produits de glycation avancés (AGE)

Savez-vous que nous «cuisons» tous littéralement de l'intérieur, un peu comme si l'on mijotait dans la marmite d'une tribu cannibale? Pour certains, surtout en cas de glycémie élevée, la cuisson est rapide; pour d'autres au contraire, elle est très limitée. Plus on «cuit», plus on vieillit et plus on vieillit, plus on «cuit». Ce phénomène biologique, qui s'appelle glycation, a été identifié il y a quelques décennies, et LaNutrition.fr a été en 2006 le premier site francophone à l'expliquer au grand public.

La glycation conduit à la formation de composés appelés produits de glycation avancés ou AGE; ce sont des composés inflammatoires et toxiques qui se forment dans le corps à partir des sucres. Plus le taux de sucre dans le sang est élevé, plus on produit d'AGE. Ces AGE entraînent une détérioration graduelle de la fonction des protéines du corps.

Voilà pour ce qu'il se passe à tout instant dans le corps. Mais même si on a une glycémie normale, on n'en a pas fini avec les AGE: on en absorbe par la respiration (gaz d'échappement, fumée de cigarettes) et l'alimentation. Le brunissage des aliments signe la présence d'AGE: pain fraîchement cuit, fruits séchés, chocolat, café... Ce phénomène de glycation se rencontre dans les aliments qui renferment des protéines et un certain type de sucres appelés sucres réducteurs (les plus courants sont le glucose et le fructose), et il est amplifié par les températures élevées, le degré d'humidité (les cuissons sèches génèrent plus d'AGE que les cuissons humides), un pH élevé, le type de sucre (le fructose est 8 à 10 fois plus réactif que le glucose).

Un excès d'AGE a été associé à un risque plus élevé d'inflammation, de résistance à l'insuline, de surpoids, d'obésité, de diabète et complications du diabète, de maladies cardio-vasculaires et rénales et bien sûr de stress oxydant, qui va accélérer le vieillissement ²⁸.

Comment les AGE augmentent l'inflammation

L'inflammation est déclenchée par la liaison des AGE à un récepteur spécifique appelé **RAGE** (ce qui signifie «récepteur pour AGE»). Avec l'âge, même une glycémie normale peut produire des AGE qui, en se liant aux RAGE, activent les récepteurs et entretiennent une inflammation chronique dans les vaisseaux sanguins, les organes et d'autres tissus vitaux.

RAGE, covid-19 et inflammation

Le récepteur RAGE ne sert pas qu'à lier les AGE. On sait aujourd'hui qu'il intervient dans la signalisation de nombreux dangers, qu'il s'agisse d'une infection virale ou de la présence dans le cerveau de protéines caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Il est donc considéré comme une molécule clé dans la mise en action des phénomènes inflammatoires et leur maintien.

Or ce récepteur est particulièrement répandu dans les poumons, et des chercheurs pensent qu'il joue un rôle dans les complications de la covid-19, où il serait en permanence suractivé par le virus. D'où l'importance de trouver des moyens d'inhiber cette voie de signalisation ²⁹. Il faut noter à ce sujet que le resvératrol, un composé phénolique présent dans le vin rouge et les cacahuètes, mais qu'on trouve aussi sous forme de complément alimentaire, bloque expérimentalement le récepteur RAGE et pourrait donc être testé en cas d'infection ³⁰.

Pour prévenir l'accumulation des AGE avec l'âge, donc l'inflammation et l'activation inutile du système immunitaire, il faut limiter leur formation dans notre corps. Cela passe par un contrôle strict de la glycémie et l'hémoglobine glyquée (voir [page 234](#)) mais également par une réduction des AGE alimentaires, souvent mesurés par la teneur des aliments en un marqueur appelé carboxyméthyl-lysine ou CML.

Bien choisir ses aliments

Les aliments gras, les viandes, le fromage, s'ils ont subi une transformation ou s'ils sont cuits à haute température, contiennent une grande quantité de résidus des acides aminés lysine et arginine, qui sont, avec la cystéine, le tryptophane et l'histidine, des cibles de glycation. On trouve donc des teneurs élevées d'AGE dans ces groupes d'aliments.

Côté viandes, les aliments les plus riches en AGE sont, dans l'ordre, les volailles, le porc, le poisson, les œufs et l'agneau.

Les données montrent aussi une augmentation substantielle des AGE dans les aliments qui ont été cuits avec du beurre ou de l'huile.

Les aliments très transformés riches en glucides, comme les biscuits, certaines céréales du petit déjeuner, contiennent des quantités particulièrement élevées d'AGE (CML). Cela n'est pas dû à la nature des matières premières mais plutôt aux conditions de cuisson et à l'ajout d'ingrédients gras et sucrés. Même si leur teneur en AGE est très inférieure à celle des viandes et des aliments gras, leur consommation excessive pourrait contribuer à une augmentation globale des niveaux physiologiques d'AGE dans les tissus et donc présenter un risque sérieux pour la santé.

Lorsque l'on consomme des aliments sucrés et chauffés, on ingère de grandes quantités d'AGE. De plus, la quantité d'AGE augmente avec la durée de stockage de ces produits. L'exemple type est celui des sodas, en particulier lorsqu'ils contiennent du glucose ou du fructose.

Inversement, les aliments bruts d'origine végétale (qui constituent une part importante de l'alimentation méditerranéenne) tels que les produits céréaliers peu transformés, les légumineuses, les fruits et les légumes, sont des aliments pauvres en AGE malgré leur teneur en glucides. On peut l'expliquer par leur richesse en vitamines et antioxydants, qui empêchent la formation d'AGE.

Les polyphénols, qui sont des pigments antioxydants très répandus dans les végétaux, ont montré une activité antiglycation *in vitro* et préviennent la formation d'AGE *in vivo* notamment pendant le stockage et la transformation des aliments. Bien sûr, le mode de traitement des aliments intervient aussi: les amandes peuvent ainsi être des sources importantes d'AGE si elles ont été soumises à la chaleur sèche.

L'influence du mode de cuisson

Pour un même aliment, les teneurs d'AGE sont faibles lorsqu'on le cuit à la vapeur, et élevées lors d'une cuisson au four.

Prenez un simple blanc de poulet, faites-le bouillir pendant une heure, mangez-le. Vous venez d'ingérer environ 11 000 unités d'AGE. Prenez le même blanc de poulet, faites-le frire pendant 8 minutes, mangez-le également. Vous venez de vous régaler de près de 74 000 unités d'AGE avec le même repas!

Puisque le régime alimentaire occidental moderne croûle sous les aliments industriels traités thermiquement qui contribuent à la consommation d'AGE, il est important de choisir des méthodes de cuisson susceptibles de réduire la teneur en AGE dans les aliments bruts.

Pour le même blanc de poulet



S'il est bouilli pendant 1 heure,
on ingère **11 000** unités d'AGE.



S'il est frit pendant 8 minutes,
on ingère **74 000** unités d'AGE.

Les AGE: une question de cuisson

Mode et temps de cuisson	AGE (U/g) ³¹
Blanc de poulet sans peau cru	7 686
Blanc de poulet sans peau bouilli 1 h	11 236
Blanc de poulet sans peau au micro-ondes 5 min	15 245
Blanc de poulet sans peau pané	45 580
Blanc de poulet sans peau rôti sauce barbecue	45 580
Blanc de poulet sans peau grillé 15 min	58 281
Blanc de poulet avec peau rôti 45 min	60 203
Blanc de poulet sans peau frit 8 min	73 896
Blanc de poulet avec peau pané frit 25 min	99 617

Voici les cuissons à privilégier, de la plus protectrice à la moins favorable:

➡ pochage, cuisson à la vapeur;

- cuisson à l'eau;
- cuisson au four, cuisson au micro-ondes;
- gril;
- friture;
- friture au four.

Évidemment, la production des AGE est plus faible lors d'une cuisson à basse température, dans des conditions d'humidité élevée, et avec des temps de cuisson plus courts. Il faut donc faire attention à la façon dont vous préparez vos aliments et limiter les aliments brunis, les fritures, les grillades (et les plats industriels). Une autre stratégie pour interrompre ou ralentir la formation d'AGE consiste à utiliser des ingrédients acides comme le jus de citron ou le vinaigre, une pratique largement utilisée dans le régime méditerranéen. La viande marinée avec ces ingrédients contient deux fois moins d'AGE que la viande non marinée.

Voici deux exemples de repas, l'un riche en AGE et l'autre, pauvre en AGE.

Exemples de repas riches et pauvres en AGE

	Repas riche en AGE			Repas pauvre en AGE		
	Aliment	Quantité (g ou mL)	AGE (kU)	Aliment	Quantité (g ou mL)	AGE (kU)
Petit déjeuner	Rice Krispies	30	600	Flocons d'avoine	30	4
	Cacao	250	656	Jus d'orange frais	250	1
Déjeuner	Blanc de poulet pané frit avec peau	90	8 965	Blanc de poulet bouilli sans peau	90	1 011
	Frites de fast-food	100	1 522	Riz	100	9
Goûter	Chips	30	865	Amandes sèches	30	10
Dîner	Thon grillé	90	4 602	Saumon fumé	90	515
	Brocolis, carottes, céleri poêlés	100	226	Tomate	100	23
TOTAL			17 436			1 573

Des composés pour bloquer la glycation

Certains composés pourraient réduire les AGE qui se forment spontanément dans l'organisme.

La carnosine

C'est une molécule présente naturellement dans le muscle et le cerveau. L'organisme l'utilise pour se défendre contre le vieillissement par glycation. *«Particulièrement sensible à la glycation, la carnosine protège les autres molécules en se sacrifiant»*, précise le chercheur retraité du CNRS Pierre Boutron, auteur de l'excellent livre *Arrêtons de vieillir*. La carnosine est capable de réduire la formation des AGE ainsi que leur nombre. C'est la molécule de référence contre la glycation. Malheureusement, la concentration de carnosine diminue de 60% entre 10 et 70 ans. Une supplémentation en carnosine peut donc être utile lorsque l'on vieillit. Selon Pierre Boutron, des doses de 100 à 200 mg par jour seraient suffisantes.

Trois vitamines: D, B6, B1

Celles qui ont été particulièrement étudiées pour leurs propriétés anti-AGE sont la vitamine D, la pyridoxine ou vitamine B6, et la thiamine ou vitamine B1. La thiamine – et surtout son dérivé soluble dans les graisses, la **benfotiamine** - interfère de manière significative dans l'interaction entre les AGE et leurs récepteurs RAGE ³².

Les polyphénols

De très nombreux polyphénols, pigments des végétaux, s'opposent à la formation des AGE. C'est notamment le cas du **resvératrol** (un stilbène du vin rouge et des cacahuètes), des flavonoïdes **génistéine** (soja), **quercétine** (dans les oignons rouges, les câpres, le cacao, les myrtilles, le cassis...), **hespéridine** (dans les agrumes), **épigallocatechine gallate** ou EGCG (thé vert) et des **procyanidines** ou tannins condensés que l'on trouve entre autres dans les pommes (notamment la variété Granny Smith), la cannelle, le cacao, le raisin et le vin rouge et de nombreuses baies.

Tous ces polyphénols existent sous forme de compléments alimentaires (les procyanidines dans les extraits d'écorce de pin maritime de type pycnogénol, et dans les extraits de pépins de raisin ou OPC). Si l'on choisit de prendre des compléments alimentaires, il faudrait idéalement les combiner ³³. Par exemple, dans une étude chez l'homme, huit semaines de supplémentation avec 120 mg d'hespéridine et 90 mg de resvératrol ont eu pour effet une diminution des phénomènes de glycation et une amélioration de la santé métabolique et de la santé vasculaire de personnes en surpoids et obèses ³⁴.

À retenir

Les AGE et l'activation des récepteurs RAGE contribuent à l'inflammation, aux maladies chroniques, à une moins bonne défense contre les infections, avec possible risque de complications.

Pour tous, à tout âge

Adopter une alimentation qui minimise les AGE: peu d'aliments transformés, une majorité d'aliments végétaux, des cuissons douces.

Après 60 ans ou en cas de résistance à l'insuline, surpoids/obésité, prédiabète ou diabète

Envisager le cas échéant des suppléments de carnosine, benfotiamine, resvératrol + hespéridine. Toujours prendre l'avis du médecin.

CHAPITRE 6

Préserver ses mitochondries

Personne ne connaît précisément la longévité des pétrels qui peuplent les îles Orkney, au large de l'Écosse, mais elle est probablement saisissante.

Alors, en 1950, George Dunnet, un chercheur de l'université d'Aberdeen, a bagué un oiseau de l'île d'Eynhallow, au nord de l'Écosse. La scène est immortalisée par une photo en noir et blanc: agenouillé sur l'herbe, le jeune scientifique, cheveux noirs et épais, tient affectueusement l'oiseau auquel il vient de passer la bague à la patte.

En 1976, Dunnet est retourné sur l'île. Nouvelle séance photo. Le pétrel n'a pas changé d'une plume. Mais on ne peut en dire autant du chercheur, visage empâté, front ridé, cheveux gris et clairsemés.

En 1995, Dunnet a rendu une nouvelle visite à son oiseau favori. Sur la photo prise ce jour-là, c'est un monsieur âgé qui tend le bras à un pétrel placide et toujours aussi alerte!

La courbe de survie du pétrel donne le vertige: il a 97% de chances de vivre un an de plus, qu'il soit jeune ou vieux. En clair, le fait d'être plus vieux n'augmente pas sa probabilité de décès!

Pour percer le secret du pétrel, il faut faire un saut de près de trois milliards d'années dans le passé. À l'époque, seules certaines bactéries savaient fabriquer de l'énergie à partir de matière organique. Les ancêtres des cellules animales, moins douées, en ont honteusement profité. Au fil de l'évolution, elles ont avalé et réduit ces bactéries en esclavage. Leurs descendantes, qu'on appelle **mitochondries** (voir figure ci-dessous), se

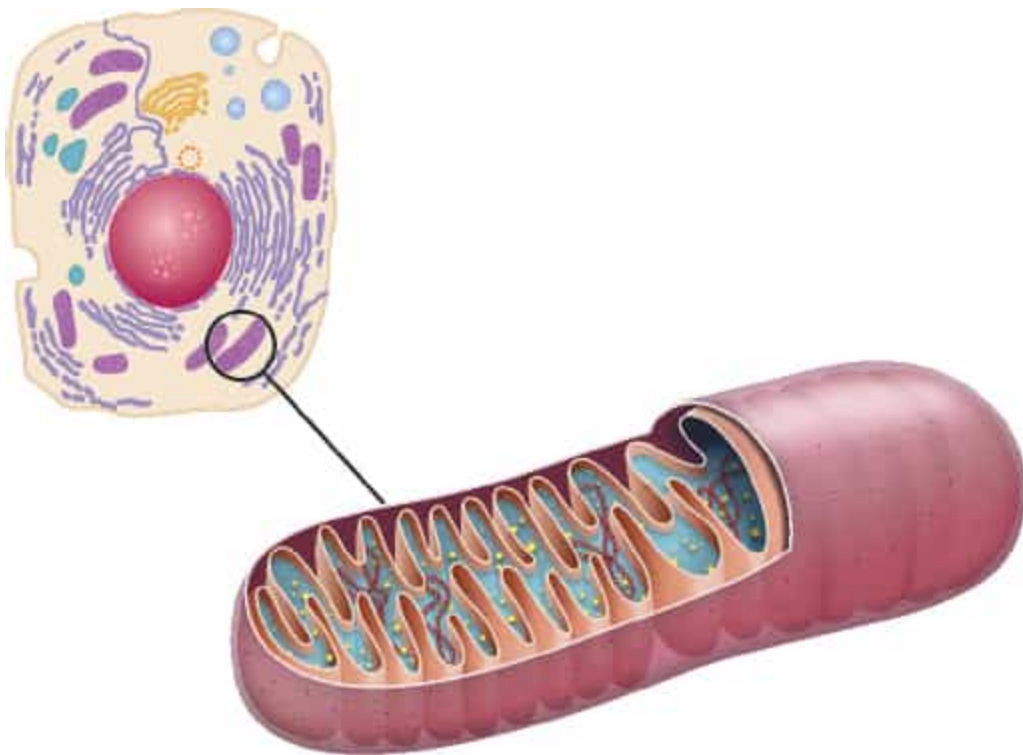
nichent toujours dans nos cellules. Elles fournissent même 90% de l'énergie dont nous avons besoin! Si leur rendement ne faiblissait pas, nous pourrions vivre plus de trois siècles. Hélas, contrairement à celles du pétrel, nos mitochondries ont des capacités limitées comme le racontent les photos de George Dunnet.

Le chercheur écossais est mort en 1995. Mais équipé de ses mitochondries de luxe, le pétrel bagué des îles Orkney a poursuivi son vol contre le temps.

Les deux visages des mitochondries

Sans mitochondries, ces organismes capturés à l'aube des temps, asservis par nos cellules, nous ne pourrions pas nous procurer l'énergie dont nous avons besoin. Mais elles exercent à retardement une sinistre vengeance. Elles sont en grande partie responsables du vieillissement humain.

Une mitochondrie



Les filaments d'ADN mitochondrial sont visibles en rose.

Le talon d'Achille des mitochondries, et plus généralement des cellules humaines qui les contiennent, est un bout de code génétique (ADN). Les mitochondries possèdent leur propre ADN circulaire, distinct de celui de la cellule, et qu'on appelle **ADNmt (ADN mitochondrial)**. Cet ADN sert à la mitochondrie à fabriquer une grande partie des protéines dont elle a besoin. Une cellule humaine renferme des dizaines, voire des centaines de mitochondries, chacune contenant sa propre copie de ADNmt.

Cet ADNmt nous est transmis par notre maman. Il n'est malheureusement pas très stable. Mais inutile de vous en prendre à votre mère, c'est le sort de l'espèce humaine!

Lorsque la mitochondrie se reproduit, des erreurs ou mutations affectent son code génétique. Les mutations du code génétique de la mitochondrie sont 5 à 15 fois plus fréquentes que celles qui affectent l'ADN du noyau de nos cellules, parce que les processus de réparation de la mitochondrie sont moins efficaces.

Ces mutations diminuent les capacités des mitochondries, donc celles de nos cellules qui les hébergent. Au fil des années, elles deviennent moins performantes jusqu'à être dysfonctionnelles. Les mutations de l'ADN mitochondrial jouent probablement un rôle majeur dans les maladies chroniques. En effet, l'ADNmt est l'une des substances qui activent le plus facilement les alarmes immunitaires.

Et comme on peut s'y attendre maintenant, quand le système immunitaire est à la manœuvre, il utilise son bras armé, l'inflammation.

Regardons la séquence des événements qui, depuis la mitochondrie abîmée, conduisent à l'inflammation et aux maladies.

Quand la mitochondrie déclenche l'immunité innée

En temps normal, cet ADNmt reste séquestré dans la mitochondrie elle-même, et ne peut donc déclencher de réponse immunitaire. Mais dans certaines circonstances, il va quitter la mitochondrie pour se retrouver dans la cellule ou dans le sang.

C'est le cas par exemple lors de certaines infections virales. Une infection par le virus de l'herpès (*Herpes simplex virus-1* ou HSV-1) fait passer l'ADNmt dans la cellule. Sa présence est alors immédiatement détectée par des sentinelles, ce qui déclenche une réponse immunitaire. Les chercheurs pensent qu'il s'agit d'un signal d'alarme extrêmement sophistiqué, mis au point par l'évolution pour mettre la cellule en alerte.

De la même manière, à la suite d'un traumatisme important, lorsque des cellules meurent ou se nécrosent, on retrouve dans la circulation des fragments d'ADNmt. Ces fragments déclenchent une réponse immunitaire qui se traduit par l'élévation du niveau de cytokines proinflammatoires comme l'IL-6.

La présence d'ADNmt en dehors de la mitochondrie est donc le signal de départ d'une inflammation. Mais il n'est pas nécessaire de subir un traumatisme important ou d'être infecté par un virus pour voir apparaître des ADNmt dans sa circulation sanguine.

En fait, leur présence augmente avec l'âge à partir de 50 ans. Après cet âge, on trouve de plus en plus d'ADNmt dans la cellule et même dans la circulation sanguine. Cette présence anormale est logiquement associée à des marqueurs de l'inflammation dans le sang comme l'IL-6 et la CRP, signe d'une activation anormale du système immunitaire ³⁵. Cette inflammation est particulièrement présente chez les personnes plus âgées qui ont de l'hypertension ³⁶, de l'athérosclérose ³⁷, un syndrome métabolique ³⁸ ou encore la maladie d'Alzheimer ³⁹.

La présence en quantités importantes d'ADNmt dans les cellules ou dans la circulation est le signe que les mitochondries sont abîmées, dysfonctionnelles ou malades.

Les mitochondries dysfonctionnelles déclenchent une réaction inflammatoire en exposant au système immunitaire des parties de leurs structures, qu'il s'agisse de leur ADN ou des phospholipides que renferment leurs membranes ⁴⁰. Ces mitochondries moins performantes sont aussi une source importante de particules réactives maintenant bien connues, qu'on appelle espèces réactives oxygénées et azotées (**RONs** pour *reactive oxygen and nitrogen species*), parmi lesquelles figurent les désormais célèbres **radicaux libres** ⁴¹. Elles sont liées à l'utilisation de l'oxygène et de l'azote par les systèmes vivants, à commencer par celle de l'oxygène pour produire de l'énergie.

Quand j'ai écrit (avec Jean-Paul Curtay) *Le Programme de longue vie*, paru en 1999, l'idée qui prévalait chez les scientifiques était que les RONS et radicaux libres étaient des vilains, dont on se serait bien passé et qu'il fallait neutraliser par tous les moyens.

Mais depuis, la recherche a montré que l'évolution, comme c'est toujours le cas, avait trouvé le moyen de faire de ces ennemis inévitables des alliés tout aussi incontournables.

De plus en plus d'études suggèrent qu'à doses faibles, les RONS jouent un rôle bénéfique dans l'organisme. Elles sont utilisées par nos globules blancs pour éliminer virus et bactéries. Elles régulent aussi plusieurs fonctions biologiques comme le tonus vasculaire, la synthèse d'insuline, la prolifération, la différenciation et la migration cellulaires.

Produire de l'énergie: un processus plus ou moins propre

Pour produire de l'énergie, les mitochondries utilisent un sous-produit des sucres, protéines et graisses de l'alimentation, auquel elles arrachent des électrons pour les transférer graduellement à l'oxygène. À l'issue de cette réaction, de l'énergie est produite sous la forme d'ATP, et l'oxygène est transformé en eau. Mais la totalité de l'oxygène n'est pas réduite en eau. La réaction laisse fuir des électrons

et une petite partie de l'oxygène reçoit un seul électron au lieu des quatre qui le stabiliseraient. L'oxygène qui a reçu un électron est un radical libre appelé anion superoxyde et noté $O_2^{\bullet -}$. Il est le point de départ d'une armée de radicaux libres et autres composés réactifs. Certains sont peu agressifs:

- **l'anion superoxyde $O_2^{\bullet -}$.** Seul, ce radical est peu réactif et peu agressif, mais il est à l'origine d'espèces réactives plus dangereuses. Les globules blancs de notre système immunitaire utilisent ce radical pour éliminer les virus et les bactéries.
- **le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 .** Des enzymes antioxydantes appelées superoxydes dismutases (SOD) à base de cuivre, zinc ou manganèse transforment deux superoxydes en peroxyde d'hydrogène, qui n'est pas un radical libre et est assez peu réactif.
- **le monoxyde d'azote NO .** Il est produit par les cellules qui constituent la paroi des vaisseaux sanguins; il favorise alors la dilatation. Il intervient aussi dans la communication entre les neurones. Mais il peut donner naissance à un vrai méchant, le radical peroxynitrite.

D'autres sont plus dangereux:

- **le radical hydroxyle OH .** La réaction entre le fer ferreux et le peroxyde d'hydrogène engendre la formation du radical hydroxyle, extrêmement toxique.
- **le radical peroxynitrite $ONOO^{\bullet}$.** En même temps qu'ils produisent du superoxyde, les globules blancs libèrent des molécules qui contiennent de l'azote. La réaction entre anion superoxyde et monoxyde d'azote donne naissance à un monstre, le radical peroxynitrite, particulièrement nocif pour les protéines et les gènes.
- **l'acide hypochloreux $HOCl$.** Il provient de la réaction enzymatique entre le peroxyde d'hydrogène et l'ion chlore. Il est associé à des dommages aux tissus.

Mais il y a une limite à tout. De la même manière que des invités peuvent, la soirée aidant, devenir de plus en plus encombrants, les RONS peuvent se révéler de véritables plaies. C'est le cas lors qu'elles prolifèrent, une situation que l'on rencontre précisément avec les mitochondries plus âgées et dysfonctionnelles. Alors, certaines de ces RONS (radical hydroxyle, radical peroxyxynitrite, acide hypochloreux) sont capables par leur réactivité d'endommager tous les constituants de la cellule et de provoquer des dégâts aux tissus et aux organes. Elles peuvent aussi déclencher des réactions inflammatoires par activation immunitaire.

Un poison nommé oxygène

Les RONS les plus toxiques finissent par abîmer durablement la mitochondrie elle-même en altérant son code génétique. Au fil des années, elle produit de moins en moins d'énergie et de plus en plus de RONS. C'est la raison principale pour laquelle à 80 ans on se sent plus fatigué et plus essoufflé qu'à 20 ans, et qu'on est aussi moins musclé et moins alerte sur le plan intellectuel.

L'exposition prolongée à des niveaux élevés de ces particules oxydantes a un nom: c'est le **stress oxydant**. Il conduit à un dysfonctionnement de la mitochondrie et à la fuite d'ADN mitochondrial dans la circulation, laquelle, on l'a vu, déclenche une inflammation chronique. Cette inflammation engendre à son tour un stress oxydant, et c'est un véritable cercle vicieux qui se met en place.

Dans la maladie de Parkinson, l'inflammation affecte le cerveau et le sérum des patients est souvent particulièrement riche en cytokines pro-inflammatoires, dont le TNF-alpha, l'IL-1p, l'IFN γ et l'IL-6. Les études chez l'animal suggèrent fortement que l'ADNmt qui a fui des mitochondries endommagées (et non éliminées) est responsable de l'inflammation observée chez les patients atteints de Parkinson ⁴².

Stress oxydant et vieillissement

L'Américain Denham Harman a le premier suggéré en 1956 que les différences de longévité entre espèces et entre individus reflètent une capacité plus ou moins efficace à neutraliser les particules agressives que sont les RONS par des substances appelées **antioxydants**, qui sont apportées par l'alimentation, comme la vitamine C, ou produites par l'organisme comme le glutathion

(voir tableau ci-dessous). Le vieillissement des mammifères revêt de grandes différences d'une espèce à l'autre. Une souris vit 4 ans en moyenne, un être humain près de 80 ans. Par ailleurs, les individus d'une même espèce ne vieillissent pas tous au même rythme. Certains d'entre nous parviennent à un âge avancé à peu près indemnes de toute maladie handicapante. D'autres voient leurs fonctions vitales décliner rapidement, alors qu'apparaissent des pathologies aussi invalidantes que le diabète, la maladie de Parkinson, les maladies cardio-vasculaires.

Cette hypothèse du vieillissement par le stress oxydant est aujourd'hui débattue, et la supplémentation en antioxydants n'a pas toujours donné des résultats convaincants. Malgré tout, pour inverser l'inflammation, il peut être nécessaire d'éviter d'engendrer des RONS et les neutraliser lorsqu'elles sont en excès, notamment les plus agressives d'entre elles.

Les antioxydants de l'organisme

Antioxydants de l'organisme	Fonction
Superoxyde dismutase (SOD) à base de zinc, cuivre ou manganèse	Enzyme. Neutralise les radicaux superoxyde en les transformant en peroxyde d'hydrogène.
Catalase (à base de fer)	Enzyme. Élimine les peroxydes d'hydrogène en les transformant en eau et oxygène.
Glutathion peroxydase (à base de sélénium)	Enzyme. Élimine les peroxydes d'hydrogène en les transformant en eau et oxygène.

Transferrine	Protéine. Transporte le fer.
Lactoferrine	Protéine. Transporte le fer.
Ceruloplasmine	Protéine. Transporte le cuivre.
Acide urique	Neutralise les radicaux libres dans les compartiments extracellulaires.
Albumine	Protéine. Neutralise les radicaux libres.
Glutathion	Protéine. Neutralise les radicaux libres. Détoxifiant.
Coenzyme Q10	Transporteur d'électrons. Préviend les réactions radicalaires dans les mitochondries.
Mélatonine	Hormone antioxydante.

Les antioxydants de l'alimentation

Antioxydants de l'alimentation	Fonction
Vitamine C (fruits, légumes)	Réagit avec les radicaux libres dans le plasma (sang) et à l'intérieur des cellules. Régénère la vitamine E et le bêta-carotène.
Vitamine E (germe de blé, noix, amandes, huiles végétales)	Réagit avec les radicaux libres dans les milieux gras. Protège les membranes, les graisses circulantes et les protéines.
Caroténoïdes (légumes à feuilles vert sombre, carotte, tomate, maïs, brocoli, agrumes, abricot)	Réagit avec les radicaux libres dans les milieux gras. Protège les membranes, les graisses circulantes et les protéines.

Polyphénols (fruits, légumes)	Réagissent avec les radicaux libres dans les milieux aqueux et/ou gras. Protègent la vitamine C.
Terpènes (épices, aromates)	Neutralisent des radicaux libres.
Sélénium, fer, zinc, manganèse, cuivre (viandes, végétaux)	Composants des enzymes antioxydantes.
Cystéine (viandes, végétaux)	Précurseur du glutathion.
Acide phytique (céréales complètes)	Minimise la concentration des formes réactives des minéraux (fer, cuivre, manganèse) qui peuvent donner naissance à des radicaux libres.
Sulforaphane (légumes crucifères [brocoli, choux, choux de Bruxelles])	Induit des enzymes détoxifiantes qui s'opposent à la formation du radical superoxyde.

Pouvoir antioxydant des aliments: oubliez le score ORAC

À partir des années 1990, le ministère américain de l'Agriculture (USDA) a mesuré en laboratoire la capacité de nombreux aliments renfermant des antioxydants à neutraliser des radicaux libres. Pour chaque aliment étudié, un indice ORAC (*Oxygen Radical Absorbance Capacity*) a été publié.

Cet indice était censé donner une indication sur la capacité de certains aliments à nous protéger contre les radicaux libres. Par exemple, certaines épices, baies et légumineuses affichent des scores élevés. Mais voilà: ces scores, obtenus expérimentalement, ne tiennent pas compte de la biodisponibilité réelle des antioxydants. Ils ne permettent donc pas de déduire les effets réels sur la santé des aliments qui en contiennent.

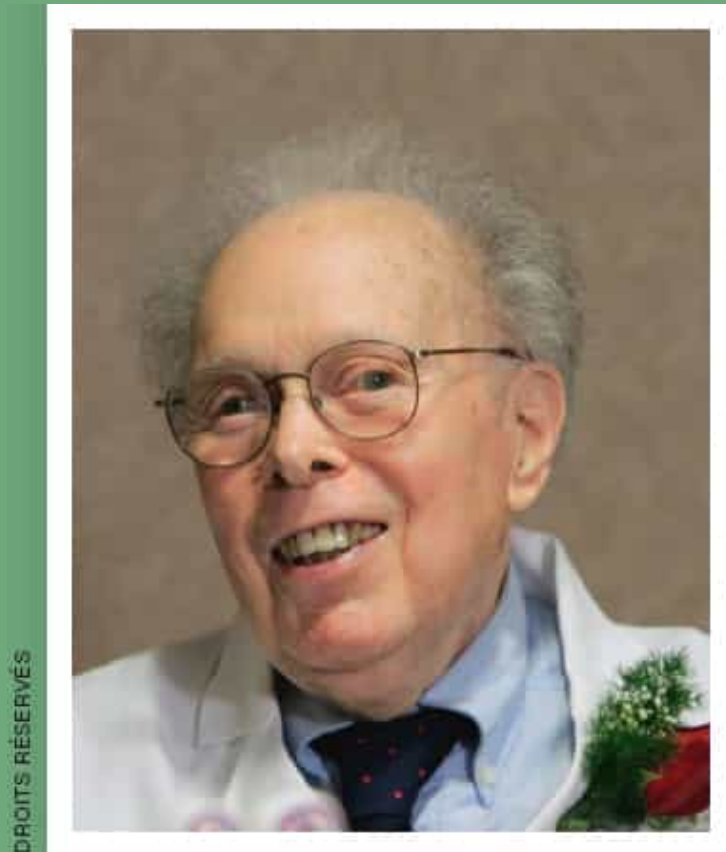
Résultat: l'USDA a fini par supprimer la base de données ORAC, en expliquant que «*les molécules antioxydantes présentes dans les aliments ont*

d'absorber les radicaux libres» ⁴³.

Pour ces raisons, il ne faut pas se baser sur les tableaux des valeurs ORAC comme repères pour choisir des aliments antioxydants.



Entretien avec le Pr Denham Harman



«Les journaux scientifiques ont pris mon article sur les radicaux libres et le vieillissement pour un canular.»

Le Pr Denham Harman, décédé en 2014 à l'âge de 98 ans, est le père de la théorie du vieillissement par le stress oxydatif. Voici un court extrait

de l'entretien que j'ai eu avec lui en 1998 à San Antonio (Texas).

L Vous êtes l'un des biologistes les plus cités au monde. Qu'est-ce qui vous a conduit à vous pencher sur les mécanismes du vieillissement?

Au mois de décembre 1945, mon épouse m'a montré un article du *New York Times*. Il s'intitulait: «Demain vous serez plus jeune» et il y était question de tentatives pour augmenter la durée de vie. Je l'ai trouvé intéressant.

J'ai commencé à me poser tout un tas de questions sur le vieillissement cellulaire, le cancer, la mort. À l'époque, j'étais ingénieur chimiste chez Shell. Mais je n'avais pas de notions très approfondies de biologie. Alors, en 1949, j'ai quitté Shell pour accomplir des études médicales à Stanford. J'avais 32 ans.

Quand avez-vous avancé l'hypothèse que les radicaux libres jouent un rôle dans le vieillissement?

C'était en novembre 1954. Je travaillais depuis 4 mois comme chercheur à Berkeley, à l'université de Californie. Toutes les grandes entreprises de chimie étudiaient alors les phénomènes radicalaires, depuis qu'ils avaient été mis en évidence par les chimistes du caoutchouc au début des années 1940. Mais personne n'imaginait qu'il y ait des radicaux libres dans l'organisme.

Comment en êtes-vous venu à cette hypothèse provocante?

Un matin de novembre, il m'est brusquement venu l'idée que les phénomènes que j'avais longuement étudiés chez Shell, ces radicaux libres, pouvaient expliquer la détérioration des systèmes biologiques qui accompagnent le vieillissement. Personne n'avait mis en évidence de radicaux libres dans l'organisme, mais la nature même de la chimie voulait qu'on en trouve! Nos cellules sont en permanence exposées à de l'oxygène et je me disais que des réactions radicalaires intervenaient probablement.

Comment cette idée a-t-elle été accueillie?

Pendant les deux premières semaines de décembre, j'ai fait le tour du campus de Berkeley, pour parler de mon idée et enregistrer les réactions de

mes collègues. On me disait, c'est intéressant, mais bien trop simple pour rendre compte d'un problème aussi complexe que le vieillissement. Je répondais que la chimie des radicaux libres n'est simple qu'en apparence, mais les gens haussaient les épaules.

Vous avez tout de même réussi à publier un article.

Le laboratoire auquel j'appartenais a publié un rapport le 14 juillet 1955 sous le titre: «Vieillissement: une théorie basée sur la chimie des radicaux libres et des radiations.» Ensuite, j'ai soumis un article à trois journaux médicaux américains pour publication. Deux m'ont dit non. Les membres des comités de lecture n'ont pas réussi à savoir s'ils avaient affaire à de la recherche de pointe ou à un canular! Le rédacteur en chef du *Journal of Gerontology* a été plus audacieux. L'article est paru en 1956, mais personne ne s'y est intéressé à l'époque.

Prenez-vous à titre personnel les antioxydants que vos recherches ont contribué à populariser?

Je prends chaque jour une multivitamine avec du zinc, 100 microgrammes de sélénium, 200 mg de vitamine E et 30 mg de coenzyme Q10. Je ne suis pas persuadé que des doses supérieures soient bénéfiques. Au contraire, nos recherches montrent qu'un excès d'antioxydants peut perturber la production énergétique de nos cellules. En plus des suppléments, je suis attentif à mon alimentation et je maintiens un bon niveau d'activité physique.



Comment prendre soin de ses mitochondries

Dans la mesure où les mutations de leur ADN conduisent progressivement au dysfonctionnement des mitochondries, puis à l'activation stérile du système immunitaire et à l'inflammation chronique avec son cortège de troubles et de maladies, il faudrait se préoccuper tout au long de l'existence de la bonne santé de ces petites centrales énergétiques que notre mère nous a données en héritage.

Les chercheurs sont aujourd'hui persuadés que l'accumulation des mutations de l'ADNmt et l'apparition d'ADNmt dans la cellule ou la circulation peuvent être prévenues par un processus d'autophagie, de nettoyage cellulaire, semblable à celui que nous avons évoqué [page 50](#); ils l'appellent **mitophagie**.

En effet, quand ce processus fonctionne mal ou ne fonctionne plus, de l'ADNmt est retrouvé dans la cellule ⁴⁴. De la même manière, dans les globules blancs macrophages, la mitophagie prévient l'inflammation en éliminant les mitochondries endommagées, lesquelles, sinon, largueraient leur ADNmt et des RONS dans la cellule ou dans la circulation ⁴⁵.

Comment préserver ses mitochondries, voire leur donner une nouvelle jeunesse? Voici quelques pistes très simples.

L'exercice

La première mesure consiste à pratiquer une activité physique régulière, quel que soit l'âge. Expérimentalement, l'exercice prévient le dysfonctionnement des mitochondries, freine le vieillissement et prolonge l'espérance de vie, tout en préservant la masse musculaire ⁴⁶. Chez l'homme comme chez l'animal, l'exercice physique améliore la fonction musculaire, la masse musculaire et abaisse l'inflammation ^{47, 48}.

L'entraînement aérobic (marche, jogging, natation, vélo...) permet de synthétiser de nouvelles mitochondries et améliore la fonction mitochondriale dans le muscle squelettique. Il suffit de 12 semaines d'exercices d'endurance pour voir la capacité cardiorespiratoire des personnes âgées augmenter. Ces améliorations sont associées à des augmentations du contenu mitochondrial des muscles, comme l'ADNmt ⁴⁹. De plus, l'entraînement aérobic augmente l'expression de l'enzyme antioxydante catalase, ce qui peut améliorer la défense contre le stress oxydant dans le muscle squelettique ⁵⁰, voire constituer une piste de prévention des complications des maladies respiratoires ⁵¹. Quand ces paramètres s'améliorent, le risque de maladies chroniques diminue.

L'entraînement fractionné (HIIT) est un moyen prometteur plus rapide que l'exercice aérobic classique d'améliorer la fonction mitochondriale, mais on manque encore de preuves scientifiques formelles ⁵².

Après soixante ans, pour peu qu'on reste actif, on peut avoir des mitochondries qui produisent autant d'énergie que celles de jeunes sédentaires, et un état de santé tout aussi bon ⁵³.

Parallèlement aux exercices d'endurance, les exercices de résistance (musculature) sont l'une des stratégies les plus efficaces pour réduire la perte de masse musculaire qui accompagne le vieillissement. Après 30 ans, si rien n'est fait, on perd 3 à 5% de masse musculaire tous les dix ans. La plupart d'entre nous auront perdu environ 30% de masse musculaire en l'espace d'une vie.

La musculature améliore le fonctionnement des mitochondries et diminue les RONS ⁵⁴. Un programme d'exercices de musculature de 12 à 24 semaines peut entraîner une augmentation de 1 à 2 kg de la masse maigre et une augmentation substantielle (20 à 50%) de la force musculaire dans la population âgée ⁵⁵. Ces résultats indiquent que les propriétés anaboliques

de l'entraînement de type résistance sur la masse et la force des muscles squelettiques ne sont pas limitées par l'âge.

Vous l'avez compris, l'idéal, pour améliorer le fonctionnement des mitochondries, éviter l'activation du système immunitaire, réduire l'inflammation, prévenir les maladies chroniques et augmenter sa masse musculaire, c'est d'associer endurance et musculation (voir le programme d'activité physique [page 125](#)) ⁵⁶.

L'alimentation

Manger peu, manger mieux

Sachant que tout aliment fait travailler les mitochondries, donc augmente le risque de mutations de l'ADN, de RONS et d'inflammation, la deuxième mesure consiste à mettre ses mitochondries au repos, ou plutôt à ne manger que lorsqu'on a faim, ce qui revient à pratiquer une forme de modération calorique sans en subir les contraintes.

Chez les mammifères, la restriction calorique prolonge la survie et semble préserver la morphologie mitochondriale ⁵⁷. Manger à sa faim, mais sans excès, c'est simplement résister aux accès boulimiques qui nous précipitent vers aliments ultratransformés, sucreries, alcool, gâteaux. Il suffit, à la place, de manger en conscience, en écoutant les signaux de la faim et de la satiété et en étant attentif à ce qu'on porte à la bouche. Ainsi, on sélectionnera plus facilement les vrais aliments, peu transformés, ceux qui apportent le plus de nutriments par calories, et on dégustera les autres en petite quantité, pour le plaisir.

Les personnes âgées doivent manger suffisamment pour éviter la dénutrition, les déficits en vitamines et minéraux et la perte de masse musculaire.

Éviter tout excès de fer

Le fer est stocké sous forme **ferrique (Fe³⁺)** à l'intérieur de la ferritine, la protéine de stockage de cet oligoélément. Les dommages oxydatifs causés à

la ferritine, mais aussi l'excès de consommation de fer peuvent entraîner la libération de fer **ferreux** (Fe^{2+}). En présence de fer ferreux, le peroxyde d'hydrogène est converti en **radical hydroxyle** hautement toxique (lire encadré).

Toutes les situations qui conduisent à la libération de fer ferreux dans la circulation et les tissus sont potentiellement nocives: excès d'aliments riches en fer comme la viande rouge (plus de 500 g par semaine) et de charcuteries ou aliments enrichis en fer comme les céréales du petit déjeuner. Des suppléments de fer classiques (sulfate, fumarate, gluconate) peuvent aussi endommager les cellules, à des doses correspondant aux traitements habituellement prescrits ⁵⁸. Cependant, les aliments enrichis et les suppléments de fer sont très utiles pour corriger une anémie; il ne faudrait donc les proposer qu'au vu d'un bilan biologique ou de signes clairs de déficit (pâleur des muqueuses et/ou des ongles).

Le problème du fer

Le fer nous est indispensable, ne serait-ce que comme constituant du sang. Environ 70% du fer corporel se trouve dans les globules rouges du sang sous la forme d'hémoglobine et dans les cellules musculaires sous forme de myoglobine. L'hémoglobine est essentielle au transport de l'oxygène des poumons vers les tissus. La myoglobine, dans les cellules musculaires, accepte, stocke, transporte et libère de l'oxygène. Environ 6% du fer entre dans la composition de certaines protéines essentielles pour la respiration et le métabolisme énergétique et d'enzymes impliquées dans la synthèse de collagène et certains neurotransmetteurs. Le fer est également nécessaire à la fonction immunitaire.

Mais le fer est un nutriment atypique. Le corps le stocke dans une protéine appelée ferritine et le transporte dans une autre protéine appelée transferrine. **Il y a donc très peu de fer libre dans le corps.** Voilà qui tranche par exemple avec d'autres minéraux comme les ions

calcium libres (dans le sang) ou les ions potassium libres (dans les cellules).

Il y a deux raisons pour lesquelles le fer est «corseté» ainsi dans des protéines. La première, c'est que le fer (ferrique) n'est pas soluble dans l'eau. L'autre raison, c'est que le fer libre des médicaments et des aliments enrichis (fer ferreux) peut être toxique pour nos cellules en réagissant dans l'organisme avec du peroxyde d'hydrogène (un radical libre, en fait de l'eau oxygénée) pour donner du fer ferrique avec au passage la production d'un autre radical libre particulièrement agressif, le radical hydroxyle. Le corsetage du fer par des protéines prévient ces effets toxiques du fer.

Consommer des oméga-3 (EPA, DHA)

Ces graisses polyinsaturées ont des propriétés anti-inflammatoires. Des suppléments d'oméga-3 peuvent aussi améliorer le fonctionnement des mitochondries ⁵⁹. Dans une étude récente, les effets de ces suppléments ont été testés sur les mitochondries des muscles d'hommes âgés de 65 à 85 ans. Seize semaines de supplémentation n'ont pas modifié la consommation maximale d'oxygène par les mitochondries, mais l'émission de RONS a diminué ⁶⁰. Ces résultats suggèrent que les oméga-3 peuvent avoir des effets positifs sur la fonction mitochondriale et le stress oxydant, réduire l'inflammation et améliorer la fonction musculaire, notamment chez les personnes âgées. Les oméga-3 semblent aussi capables d'augmenter la masse musculaire à tout âge ^{61, 62}.

Les substances pouvant favoriser la mitophagie

Les chercheurs ont identifié des substances qui favorisent la mitophagie et pourraient donc être utilisées soit en prévention, soit dans le traitement des maladies chroniques. Beaucoup sont encore à l'état expérimental et il peut exister des contre-indications.

La spermidine

Cette substance de la famille des polyamines, présente dans de nombreux aliments (voir tableau ci-dessous) favorise expérimentalement l'autophagie et prolonge la vie chez l'animal ⁶³. Des études sont nécessaires pour vérifier ces propriétés chez l'homme.

Teneur en spermidine de quelques aliments ⁶⁴

Aliment	Teneur en spermidine (mg pour 100 g d'aliment)
Champignon	880
Petits pois	650
Poire	528
Soja	500
Brocoli	360
Chou-fleur	300
Soupe de lentilles	220
Haricot rouge	190
Poulet	170
Fromage	100

L'urolithine A

Ce composé provient de la dégradation par les bactéries intestinales d'une famille de polyphénols, les tanins ellagiques et l'acide ellagique. Les tanins ellagiques sont des tanins hydrolysables, qu'on trouve entre autres dans la grenade. Digérés, ils donnent naissance à l'acide ellagique qu'on trouve à l'état natif dans de nombreux aliments. En Occident, les principaux contributeurs sont les baies, en particulier fraises, framboises, mûres (voir tableau ci-dessous) ⁶⁵.

Teneur en acide ellagique de quelques aliments

Aliment	Teneur approximative en acide ellagique (en mg pour 100 g ou pour 100 mL d'aliment) après hydrolyse acide, pour inclure les tanins ellagiques
Jus de grenade	> 200
Framboise sauvage	300
Plaquebère	300
Mûre	150
Framboise cultivée	100
Fraise	70
Framboise noire	70
Noix de Grenoble	60
Noix de pécan	30
Confiture de fraises	20
Cognac	4

Il y en a aussi dans les noix et le vin rouge élevé en fût de chêne. Tanins ellagiques et acide ellagique sont transformés en urolithine A dans l'intestin. L'urolithine stimule l'autophagie dans les expériences chez l'animal ⁶⁶ et chez l'homme ⁶⁷.

L'acide alpha-lipoïque et l'acétyl-L-carnitine

Le Pr Bruce Ames (université de Californie à Berkeley) a mené de très nombreux travaux sur les mitochondries, qui laissent penser que le vieillissement de ces organelles contribue bien aux maladies dégénératives liées à l'âge comme le cancer et la démence ⁶⁸. Comparées à celles de rats jeunes, les mitochondries de rats âgés produisent moins d'énergie (ATP) et

gènèrent des quantités importantes d'oxydants, ce qui conduit au déclin fonctionnel des mitochondries elles-mêmes mais aussi des cellules, des tissus et éventuellement des organes tels que le cerveau, avec perte de mémoire et difficultés à se déplacer ⁶⁹.

Bruce Ames s'est intéressé à deux substances naturelles, l'acétyl-L-carnitine (ALC) ⁷⁰ et l'acide alpha-lipoïque (ALA) ⁷¹ qui peuvent, expérimentalement, enrayer le vieillissement des mitochondries.

La carnitine sert à transporter les acides gras dans les mitochondries, où ils seront utilisés pour fournir de l'énergie. L'acide alpha-lipoïque est un antioxydant qui intervient aussi dans les réactions enzymatiques qui ont lieu dans les mitochondries. En associant ALC et ALA sous la forme de supplément, Ames a réussi à diminuer les dommages oxydatifs et restaurer une grande partie de la fonction mitochondriale chez les rats âgés ⁷². L'ALC paraît aussi efficace que la restriction calorique pour ralentir le vieillissement du cœur ⁷³ et l'ALA aussi efficace dans le cerveau ⁷⁴.

ALC et ALA peuvent être synthétisés par le corps, mais ils diminuent avec l'âge et, selon Bruce Ames *«peuvent être bénéfiques en suppléments chez les personnes âgées»* ⁷⁵. Il faut noter que la plupart des études sur ces deux substances ont été menées chez l'animal. Des études chez l'homme ont montré des bénéfices sur la pression artérielle et les fonctions cognitives, mais la preuve que ces suppléments ont, chez l'homme, les mêmes effets sur la mitochondrie que chez l'animal, n'a pas été formellement apportée.

La coenzyme Q10

Avec la supplémentation en coenzyme Q10 (CoQ10 ou ubiquinone), on a un bon exemple de ce que peut faire un antioxydant ciblé. La CoQ10 est une option thérapeutique sûre et efficace pour traiter l'insuffisance cardiaque ⁷⁶. La CoQ10 est utilisée par la mitochondrie pour transporter les électrons. Sa forme réduite, l'ubiquinol, neutralise les radicaux peroxy et

régénère la vitamine E, protégeant ainsi la cellule contre la peroxydation des lipides ⁷⁷.

Les niveaux de CoQ10 sont généralement bas dans l'insuffisance cardiaque et la CoQ10 a été testée dans une petite étude chez des patients atteints de cette maladie chronique. L'essai clinique, appelé Q-Symbio, a été mené entre 2003 et 2010 sur 420 patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique. Malgré ses limites, l'étude a donné des résultats prometteurs, tels que la réduction des événements cardio-vasculaires majeurs et la diminution des taux d'hospitalisation et de mortalité chez les patients traités avec la CoQ10 ⁷⁸.

Le resvératrol

Ce stilbène qui fait figure de «couteau suisse» biochimique, tant on le retrouve dans les expériences visant à restaurer la santé métabolique et l'immunité a démontré, expérimentalement, des effets prometteurs sur les mitochondries ⁷⁹, les défenses antioxydantes, l'inflammation et la durée de vie ^{80, 81}. Chez l'homme âgé, un supplément de resvératrol pendant six semaines augmente l'expression de plusieurs gènes mitochondriaux ⁸². Mais tout n'est pas rose au royaume du resvératrol. Les suppléments pourraient, au moins chez les plus âgés, neutraliser les bénéfices de l'exercice physique sur la capacité respiratoire et la santé cardio-vasculaire notamment sur la VO₂max (consommation maximale d'oxygène) ⁸³. En effet, l'exercice physique crée un stress cellulaire puisqu'il s'accompagne de l'émission de radicaux libres et de RONS. Ceux-ci, par un phénomène appelé hormèse (une forme de rétroaction), renforcent les défenses antioxydantes. Les suppléments antioxydants comme le resvératrol, en diminuant les RONS, pourraient perturber ces signaux cellulaires. Actuellement, on manque encore de données pour faire des recommandations précises sur le resvératrol selon l'âge, le niveau et le type d'activité physique.

La vitamine D

La vitamine D intervient dans le fonctionnement normal de la mitochondrie et la protection contre l'accumulation de RONS. Elle possède aussi des propriétés anti-inflammatoires. Le manque chronique de vitamine D, qui est répandu en hiver sous nos latitudes, empêche les mitochondries de fonctionner correctement ⁸⁴. Il est donc important de conserver toute l'année un bon statut en vitamine D.

La vitamine E

Expérimentalement, chez l'animal, des doses élevées de vitamine E préviennent le déclin de la fonction mitochondriale dans le cerveau ⁸⁵ avec des bénéfices sur les fonctions neurologiques et la survie. Mais chez l'homme, hormis dans une étude ⁸⁶, la plupart des essais qui utilisaient des suppléments n'ont pas donné de résultats positifs. Cela pourrait être dû à la forme de vitamine E employée dans ces études (alpha-tocophérol seul, au lieu d'une association des huit isomères). Là encore, des recommandations sont prématurées.

La mélatonine

Cette hormone sécrétée par la glande pinéale pourrait, elle aussi, prévenir le dysfonctionnement des mitochondries par une activité antioxydante ⁸⁷.

La mélatonine protège cellules et tissus des dégâts provoqués par les radicaux libres, et notamment les plus toxiques d'entre eux, le radical hydroxyle et l'anion peroxy-nitrite. Contrairement à d'autres antioxydants qui neutralisent les radicaux libres de manière sélective (la vitamine C en milieu aqueux, la vitamine E en milieu gras), la mélatonine limite l'oxydation dans tous les compartiments cellulaires: elle protège les graisses, les protéines et l'ADN; de plus, elle peut franchir la barrière hémato-encéphalique et exercer son action au niveau des cellules nerveuses ⁸⁸.

Enfin, la mélatonine stimule la synthèse d'une enzyme antioxydante, la superoxyde dismutase (SOD); elle augmente l'activité d'autres enzymes antioxydantes: glutathion peroxydase, glutathion réductase et glucose-6-phosphate déhydrogénase. Expérimentalement (chez le rongeur), la mélatonine freine certains aspects biochimiques de la maladie d'Alzheimer, diminue les dégâts oxydatifs liés à la maladie de Parkinson et ceux qui suivent le mécanisme d'ischémie-reperfusion (rencontré dans les infarctus). Des travaux chez l'homme sont indispensables pour valider cette piste.

Des médicaments

Il faut aussi noter, à titre informatif, que les médicaments metformine et rapamycine induisent une mitophagie ⁸⁹.

À retenir

Des mitochondries dysfonctionnelles ou abîmées favorisent l'activation du système immunitaire, l'inflammation et le stress oxydant. Elles sont associées à un risque élevé de maladies chroniques dégénératives.

Pour tous, à tout âge

Faire régulièrement de l'exercice.

Manger sans excès, quand on a faim, en évitant les fringales qui poussent vers aliments ultratransformés, sucreries, alcool, gâteaux. Privilégier les végétaux et les aliments riches en composés antioxydants.

Le fer est indispensable; il ne faut pas en manquer, mais il faudrait se garder de tout excès d'apport.

Consommer suffisamment d'acides gras oméga-3.

Envisager le cas échéant des suppléments d'acide alpha-lipoïque, acétyl-L-carnitine, coenzyme Q10, voire mélatonine. Toujours prendre l'avis du médecin.

CHAPITRE 7

Choisir les bonnes graisses

Les huiles les plus consommées en France sont l'huile d'olive (dans 91% des foyers) et l'huile de tournesol (dans 64% des foyers), selon une enquête de 2015 ⁹⁰. L'huile de tournesol occupait la première position au début des années 2000, et si elle a cédé du terrain à l'huile d'olive, elle est encore la deuxième sur les tables, et deux fois plus consommée que l'huile de colza. Cette popularité s'explique par les campagnes de promotion imaginées par la multinationale néerlandaise Unilever dans les années 1960.

Tels des professeurs Tournesol, les chercheurs d'Unilever étaient depuis une dizaine d'années attelés à un projet qui devait se révéler une extraordinaire poule aux œufs d'or: proposer aux populations occidentales le premier aliment santé, un ingrédient qui trônerait sur la table familiale et dont la consommation quotidienne serait censée prévenir les maladies cardiovasculaires.

Au milieu des années 1960, alors que l'on s'agitait chez Unilever, l'ennemi numéro 1 des artères avait, croyait-on alors, été identifié: le cholestérol! Qu'il augmente dans le sang et la mortalité faisait un bond; qu'il diminue et l'infarctus passait au large. Comme une bonne nouvelle n'arrive jamais seule, des chercheurs américains avaient fait une découverte révolutionnaire: les corps gras, selon leur nature, ont des effets contrastés sur le cholestérol sanguin. Ces propriétés leur sont données par les «briques» qui les constituent, qu'on appelle acides gras. Les graisses animales, comme le beurre, ont tendance à faire monter le cholestérol sanguin. Les graisses végétales sont le plus souvent sans effet. Cependant,

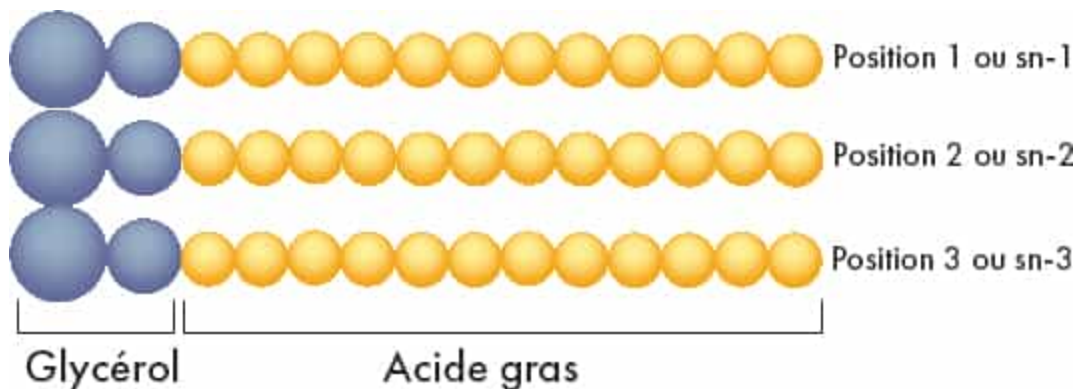
les graisses végétales qui contiennent un certain type d'acide gras (de la famille oméga-6), appelé acide linoléique, font baisser le cholestérol ⁹¹.

Il ne restait plus à Unilever qu'à sélectionner une huile végétale très riche en acide linoléique, et c'est ainsi que le tournesol, un oléagineux abondant, peu onéreux à produire et dont la culture est un rêve pour agriculteur, allait coloniser sous la forme de bouteilles et de barquettes en plastique jaune la quasi-totalité des tables françaises jusqu'au début des années 2000, et qu'il continue à le faire.

Le choix des corps gras a une influence considérable sur l'inflammation et l'immunité. Malgré sa popularité, l'huile de tournesol est un mauvais choix. L'huile d'olive, un choix imparfait.

Pour comprendre pourquoi, je vous invite l'espace de quelques lignes à entrer dans l'intimité des corps gras. À première vue, toutes les graisses se ressemblent, mais en réalité leur structure présente des différences notables. Les corps gras sont constitués d'un alcool auquel sont fixés (comme au manche d'une fourchette) trois «branches» qu'on appelle acides gras, faites chacune de carbone, d'oxygène et d'hydrogène (voir figure ci-dessous).

Schéma d'un triglycéride



Les différents types de graisses

Les acides gras saturés

Les acides gras sont dits saturés lorsqu'ils ne peuvent plus accepter d'hydrogène: on les rencontre dans les graisses animales (le beurre, par exemple). Les graisses riches en acides gras saturés sont généralement solides à température ambiante. On les trouve surtout dans les produits laitiers, mais il y en a aussi dans les huiles de palme et de coco. Leur rôle sur la santé métabolique est débattu, mais il est probable qu'à dose élevée ils favorisent l'inflammation ⁹².

Les acides gras mono-insaturés

Ces acides gras peuvent recevoir une molécule d'hydrogène. Ils ont plutôt bonne réputation, car les graisses qui les renferment ont probablement des effets favorables sur les maladies métaboliques et l'inflammation. Le plus connu de ces acides gras mono-insaturés est l'acide oléique, composant principal de l'huile d'olive et des graisses de l'avocat.

Les acides gras polyinsaturés

Ces acides gras, qui peuvent recevoir plusieurs molécules d'hydrogène, constituent une bonne partie des acides gras que l'on trouve dans les huiles végétales les plus communes. On aurait cependant tort de les considérer comme interchangeables, car il existe deux grandes familles bien distinctes d'acides gras polyinsaturés, aujourd'hui popularisées par la presse: **les oméga-6 et les oméga-3**.

J'ai consacré mon premier grand dossier dans *Sciences et Avenir* aux acides gras oméga-3, qui étaient alors inconnus du public. C'était en 1994. Depuis, de très nombreux articles et livres sont parus à leur sujet, dont beaucoup, naturellement, publiés par le site LaNutrition.fr et la maison d'édition que j'ai créés.

Les oméga-3 et oméga-6, qu'est-ce que c'est?

Les acides gras oméga-6 et oméga-3 sont deux familles de graisses alimentaires essentielles: le corps en a besoin pour une multitude de fonctions mais n'a pas les moyens de les synthétiser à partir d'autres graisses; il doit se les procurer dans l'alimentation.

Chacune des deux familles a un chef de file, une molécule à partir de laquelle sont élaborés les autres membres.

Le chef de famille des oméga-6, c'est l'**acide linoléique**, que l'on trouve en abondance dans les céréales, les huiles de tournesol, de maïs, de soja, de pépins de raisin, les amandes.

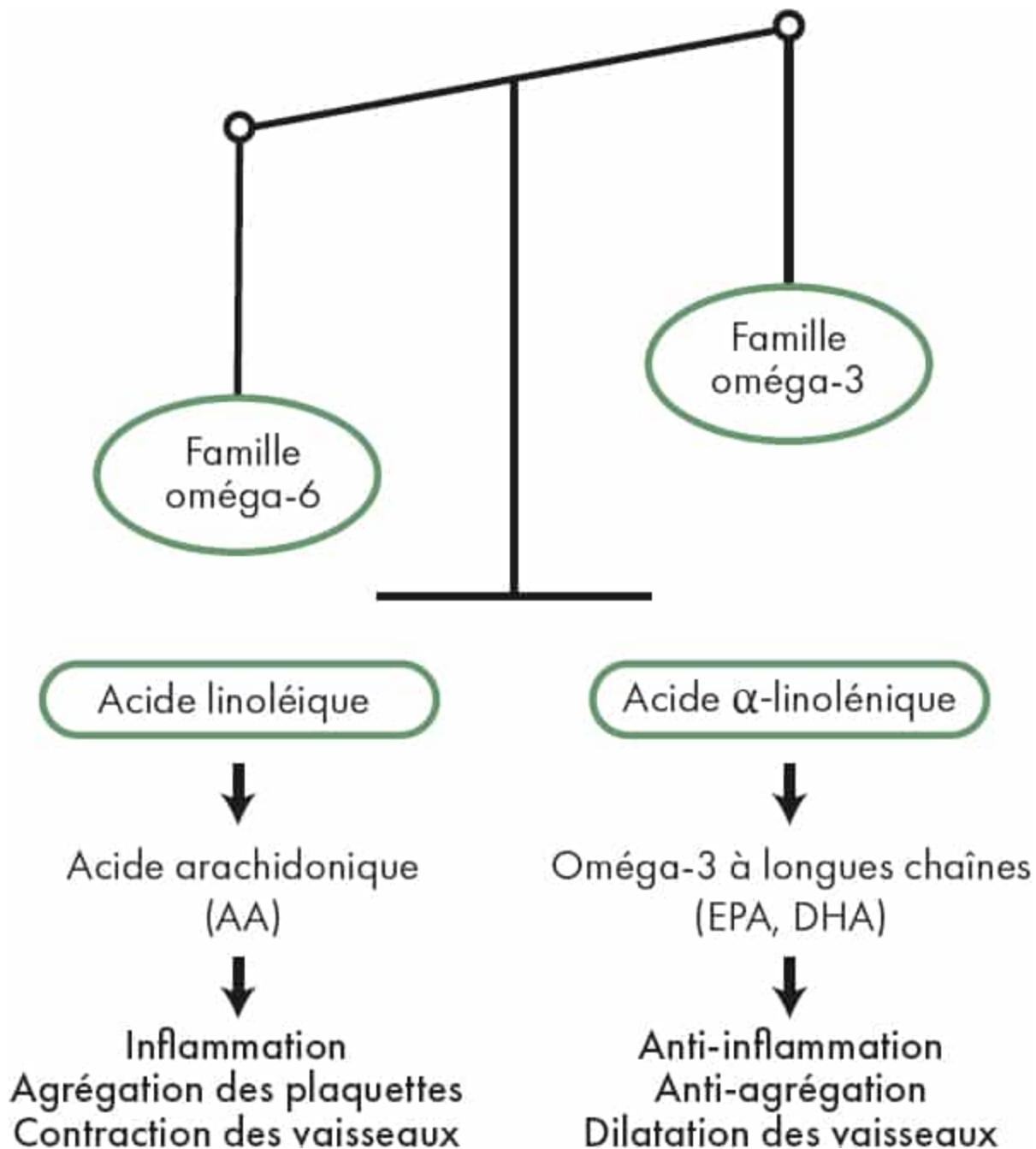
Le chef de famille des oméga-3, c'est l'**acide alpha-linolénique**, que l'on trouve surtout dans les graines de chia, les graines de lin, les noix, mais aussi les huiles de lin, de cameline, de colza. Le pourpier, une plante qui pousse spontanément dans le bassin méditerranéen et les régions tropicales de l'Asie, contient huit fois plus d'acide alpha-linolénique que les plantes cultivées (c'est aussi une bonne source de flavonoïdes et de terpènes).

Une fois ingérés, l'acide linoléique d'une part et l'acide alpha-linolénique d'autre part sont transformés par notre corps pour donner naissance à une multitude de composés qui vont intervenir dans des réactions d'une importance considérable pour l'immunité, l'inflammation et la santé métabolique.

La plupart des dérivés oméga-6 de l'acide linoléique favorisent les caillots, contractent les parois artérielles, augmentent la pression artérielle; l'un de ces dérivés qu'on appelle **acide arachidonique** ou AA favorise l'inflammation (voir figure ci-après).

Les dérivés oméga-3 de l'acide alpha-linolénique sont, par rapport à ceux de la famille oméga-6, bien moins puissants: ils ont plutôt tendance à fluidifier le sang, et ils sont infiniment moins inflammatoires, voire même anti-inflammatoires. Par ailleurs, ils aident à réguler le rythme cardiaque. Les plus connus sont l'**EPA** (acide eicosapentaénoïque) et le **DHA** (acide docosahexaénoïque).

Les effets des oméga-6 et des oméga-3 dans le corps



Notre ratio oméga-6/oméga-3

Les nutritionnistes et les biochimistes s'intéressent au rapport entre les deux familles d'acides gras essentiels, les oméga-3 et les oméga-6, qu'on appelle

ratio oméga-6/oméga-3.

Par exemple, pour limiter les phénomènes inflammatoires, il faut éviter d'avoir trop d'acide arachidonique dans l'organisme par rapport à l'EPA, comme je l'indiquais au tout début de ce livre (voir [page 15](#)), donc ne pas consommer trop d'acide linoléique par rapport à l'acide alpha-linolénique.

Un équilibre a existé entre les acides gras oméga-6 et oméga-3 tout au long de l'évolution humaine, jusqu'à la période récente. À l'époque préhistorique, on trouvait des acides gras oméga-3 dans tous les aliments consommés: la viande, la moelle et le cerveau des animaux, le poisson, les plantes sauvages, les noix et les baies. Nos ancêtres se sont donc procuré les deux familles de graisses en quantité égale pendant plusieurs millions d'années. **Nous devrions considérer ce ratio 1/1 comme un objectif permanent.**

En France, ce rapport optimal n'a cessé de se dégrader au détriment des oméga-3 depuis plusieurs siècles du fait du recul de la consommation de noix. Celles-ci constituaient, avec marrons et châtaignes, l'un des aliments de base dans les provinces françaises les plus pauvres.

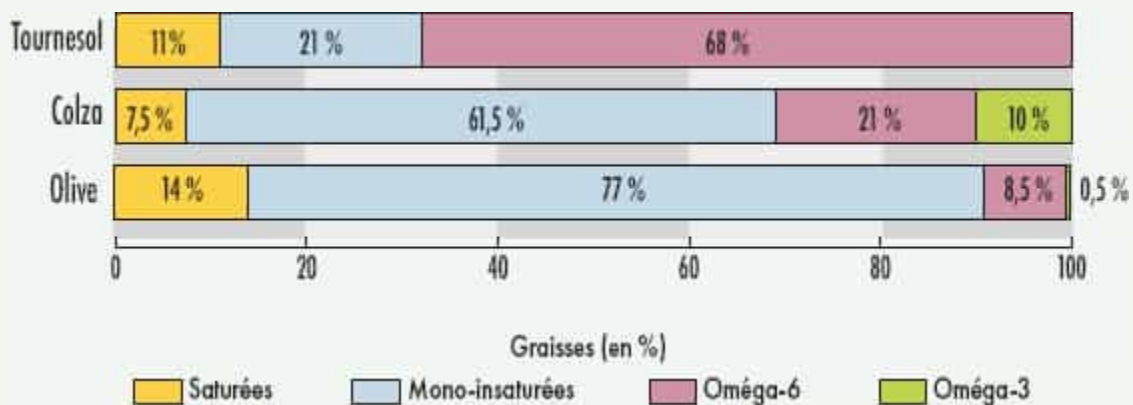
Depuis cinquante ans, le rapport oméga-6 sur oméga-3, déjà médiocre, est devenu préoccupant du fait de l'irrésistible montée en puissance du maïs dans l'alimentation animale et de la place du tournesol dans l'alimentation humaine ⁹³.

L'agriculture moderne, en modifiant l'alimentation des animaux, a diminué la teneur en acides gras oméga-3 de nombreux aliments comme les produits animaux et les poissons. La composition en acides gras du jaune d'œuf de poules élevées en liberté présente un rapport oméga-6/oméga-3 de 1,3 alors que celui de l'œuf de poules de batterie est de 19,9 ⁹⁴.

De plus, la plupart des produits céréaliers, qui constituent une part importante de l'alimentation humaine et animale, sont riches en oméga-6.

De son côté, l'huile de tournesol, la deuxième plus consommée en France, ne contient pratiquement pas d'acide alpha-linolénique oméga-3, mais au contraire des quantités importantes d'acide linoléique oméga-6. Les personnes qui consomment de l'huile de tournesol comme huile principale ou en association avec l'huile d'olive ont aujourd'hui un risque de carence en acide alpha-linolénique (lire encadré ci-dessous).

L'huile d'olive, une composition imparfaite



Nous avons vu que le rapport idéal entre oméga-6 et oméga-3 est de l'ordre de 1 pour 1. Dans l'huile de tournesol, il n'y a quasiment pas d'oméga-3. Cette huile est donc extrêmement déséquilibrée. L'huile d'olive contient un petit peu d'oméga-3, mais beaucoup plus encore d'oméga-6, avec un rapport de 13 pour 1. L'huile d'olive, pourtant intéressante à bien des égards, ne peut donc à elle seule subvenir aux besoins en oméga-3. Cela signifie que si vous n'utilisez chez vous que de l'huile de tournesol, ou que de l'huile d'olive, ou les deux, vous avez un risque élevé de déséquilibre entre les deux familles.

Les Français avalent aujourd'hui en moyenne 10 à 30 fois plus d'oméga-6 que d'oméga-3, avec des conséquences potentiellement néfastes pour la santé métabolique, qui vont du risque d'inflammation chronique à la baisse

de la sensibilité à l'insuline et à la prise de poids ⁹⁵. Sur l'inflammation, les résultats sont tangibles: un ratio de 2 à 3 pour 1 supprime l'inflammation dans la polyarthrite rhumatoïde, et un ratio de 5 pour 1 a des effets bénéfiques dans l'asthme, alors qu'un ratio de 10 pour 1 est néfaste ⁹⁶.

L'acide alpha-linolénique a d'ailleurs des propriétés anti-inflammatoires potentiellement intéressantes pour prévenir l'inflammation excessive en cas d'infection virale, avec une diminution du récepteur de l'interleukine-6 ⁹⁷ et une action sur les macrophages ⁹⁸.

Ainsi, pour mettre au repos le système immunitaire, il est important de faire des choix alimentaires qui optimisent la quantité d'oméga-3, et améliorent le ratio oméga-6/oméga-3 afin de se rapprocher d'un ratio de 1/1.

Mais cette mesure seule n'est pas suffisante. L'insuline, une hormone sécrétée par le pancréas, permet la conversion de l'acide linoléique en acide arachidonique inflammatoire ⁹⁹. Cela signifie concrètement que si vous consommez beaucoup d'oméga-6, par exemple parce que vous utilisez l'huile de tournesol ou de maïs, et que votre niveau d'insuline est durablement élevé (parce que vous avez un syndrome métabolique, un prédiabète ou un diabète), alors vous avez en vous tous les ingrédients qui font le lit de l'inflammation chronique. Cette situation peut aussi se rencontrer si l'on suit un régime alimentaire dont l'index et la charge glycémiques sont élevés.

Il est temps d'introduire dans ce livre deux notions peu connues du corps médical et des nutritionnistes, et qui vont vous aider à affiner vos choix alimentaires en matière de corps gras.

Les branches de la fourchette

J'ai expliqué plus haut que les triglycérides sont constitués d'un alcool auquel sont fixés (comme au manche d'une fourchette) 3 acides gras.

Les acides gras peuvent être représentés comme les branches de la fourchette (voir figure page suivante). Ils peuvent occuper l'une des 3 positions possibles:

- Position 1 (externe) ou, pour les biochimistes, sn-1;
- Position 2 (interne) ou sn-2;
- Position 3 (externe) ou sn-3.

Il s'agit d'une notion importante, car la fréquence d'apparition des acides gras sur l'une de ces positions déterminerait en grande partie le rôle des graisses alimentaires sur la santé, si l'on en croit les études expérimentales.

En effet, les acides gras en positions 1 et 3, lorsqu'ils ont 10 atomes de carbone ou plus, se libèrent de leur attache au cours de la digestion et peuvent être éliminés par l'organisme en formant des savons calciques avec le calcium alimentaire.

En revanche, on estime que les acides gras en position 2 sont sélectivement absorbés par la paroi intestinale ¹⁰⁰. On pense que ce sont eux qui ont le principal rôle biologique. La fréquence d'apparition des acides gras en position 2 compte donc probablement plus que le pourcentage de tels ou tels acides gras.

Un exemple: **le beurre**, qui peut comporter de l'acide oléique, aurait pu être conseillé pour la santé si cet acide (celui de l'olive) figurait en position 2 sur la molécule de glycérol. Hélas, ce n'est pas le cas (lire encadré ci-contre).

Autre exemple: **la graisse de canard**, consommée dans le Sud-Ouest de la France.

Elle renferme 50 à 55% d'acides gras mono-insaturés (ceux de l'huile d'olive) et environ 40% d'acides gras saturés myristique, palmitique et stéarique, qui sont considérés comme mauvais pour les artères.

Alors, comment se comporte cet aliment une fois digéré? Les bénéfices potentiels des acides mono-insaturés sont-ils éclipsés par sa teneur élevée en acides gras saturés?

Le beurre a failli être une excellente graisse alimentaire

Par exemple, dans le beurre, on trouve les configurations suivantes ¹⁰¹: PPB, c'est-à-dire: position 1 (sn-1): acide palmitique; position 2 (sn-2): acide palmitique; position 3 (sn-3): acide butyrique

PPC, c'est-à-dire: position 1: acide palmitique; position 2: acide palmitique; position 3: acide caprique

PPO, c'est-à-dire: position 1: acide palmitique; position 2: acide palmitique; position 3: acide oléique



On voit que l'acide palmitique occupe la position sn-2 dans les graisses du beurre. L'acide palmitique ayant plutôt mauvaise réputation, il n'est pas judicieux d'utiliser le beurre comme source principale de graisses ajoutées (mais on peut bien sûr en manger raisonnablement). Si l'acide oléique figurait en position sn-2, le beurre pourrait presque être considéré comme bon pour la santé (à la nuance près que les acides caprique et butyrique, saturés, sont probablement bien absorbés même s'ils ne figurent pas en position 2, du fait qu'ils n'ont pas plus de 10 atomes de carbone)!

En fait, on trouve plus souvent de l'acide oléique (celui de l'huile d'olive) en position 2. Donc cet aliment apporte en réalité peu d'acides gras saturés

au corps, et il se rapproche plus du profil de l'huile d'olive, avec en plus un ratio acide linoléique/acide alpha-linolénique favorable si les animaux ont été nourris avec autre chose que du maïs.

Cette configuration se rencontre dans les autres graisses de volaille, mais pas dans celles du **bœuf**, où un acide gras saturé est retrouvé en position 2 dans 40% des cas.

Quant aux graisses du **porc**, dans les deux tiers des cas, c'est un acide gras saturé qui occupe la position 2 ¹⁰².

Le **chocolat** offre un dernier exemple intéressant. Le beurre de cacao renferme 60% d'acides gras saturés (palmitique et stéarique), 33% d'acides gras mono-insaturés (oléique) et un peu d'acides gras polyinsaturés, surtout oméga-6. Du fait de sa teneur en acides gras saturés, il est souvent déconseillé par les nutritionnistes. Mais dans le beurre de cacao, on trouve presque toujours (dans 85% des cas) l'acide gras mono-insaturé en position 2, alors que les acides stéarique et palmitique, en positions 1 et 3 sont vraisemblablement peu absorbés. Voilà pourquoi la consommation de chocolat (noir, peu sucré) se traduit par une augmentation du niveau d'acide oléique dans le sang et qu'il n'y a pas de raison de le supprimer de son alimentation.

Les **huiles de tournesol et de maïs** n'offrent pas les mêmes bonnes surprises. Elles sont très riches en acide linoléique, et effectivement c'est bien l'acide linoléique qui occupe le plus souvent la position 2. C'est la confirmation que ces huiles sont déséquilibrées et pro-inflammatoires et qu'elles ne devraient être consommées qu'occasionnellement.

Dans l'**huile d'olive**, la position 2 est dans 90% des cas dévolue à l'acide oléique, avec un profil très proche de celui du beurre de cacao. Olive et cacao, même combat!

Finalement, l'**huile de colza** est celle qui offre le profil le plus favorable. En position 2, on trouve dans 50% des cas de l'acide oléique, dans 30% de

l'acide linoléique et dans 13% de l'acide alpha-linolénique. Donc en consommant de l'huile de colza, on a la quasi-certitude de recevoir l'acide oléique neutre ou favorable de l'huile d'olive, une quantité notable d'alpha-linolénique oméga-3 anti-inflammatoire et un rapport oméga-6/oméga-3 de 2,5, donc extrêmement intéressant ¹⁰³.

La mauvaise réputation (non méritée) de l'huile de colza

En Amérique du Nord, un courant de pensée qui promeut l'alimentation cétogène fait feu de tous bois contre les *seed oils* en général (huiles obtenues à partir de graines), et l'huile de colza («canola» au Canada) en particulier. Les arguments contre la canola sont d'une grande pauvreté, mais la présence de ses détracteurs sur les réseaux sociaux est telle qu'une partie du public américain et canadien craint désormais de cuisiner avec ces huiles.

Mais au fait, pourquoi le colza? Au début des années 1970, des études ont révélé que les rats que l'on gavage d'huile de colza accumulent de minuscules lésions au niveau du cœur. Le message anticolza fut monté en épingle par la presse. Or il y avait plusieurs problèmes avec cette hystérie anticolza. Les effets supposés toxiques de l'huile de colza étaient attribués à sa richesse en acide érucique, mais seuls les rats y semblent sensibles. On découvrira par la suite que l'acide érucique de l'huile de colza n'était que pour peu de chose dans les problèmes rencontrés par les rats. Des expériences ultérieures montreront que l'huile de tournesol — comme l'huile de maïs — provoque les mêmes altérations cardiaques que l'huile de colza; en fait, les rats tolèrent tout simplement très mal les huiles végétales ¹⁰⁴!

Les agronomes se sont malgré tout lancés dans une course de vitesse destinée à modifier le patrimoine génétique du colza pour limiter la présence d'acide érucique. Les Canadiens les premiers ont réussi à mettre au point une huile à 0,2% d'acide érucique (contre 50% auparavant), qu'ils ont baptisée **canola**. En 1994, l'étude française Lyon Diet Heart a montré qu'une margarine à base de colza réduit

fortement la mortalité coronarienne et le risque d'infarctus de patients cardiaques.

Alors, amis Canadiens et Américains, l'huile de colza vierge, bio, riche en oméga-3 et en acide oléique, ne présente aucun risque pour la santé et pourrait au contraire vous sauver la vie.

Comment améliorer le ratio oméga-6/oméga-3?

L'hôpital Brigham and Women de Boston a mis au point un régime alimentaire pauvre en oméga-6 et riche en oméga-3 pour aider les patients atteints de la maladie de Fernand-Widal à contrôler leur inflammation. Cette maladie respiratoire affecte environ une personne asthmatique sur dix et **se manifeste après la prise d'aspirine** ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ce régime anti-inflammatoire a permis de faire passer l'apport alimentaire en oméga-3 de 2 à 3,8 g/j, et celui d'oméga-6 de 14,5 à 3,8 g/j. Cela signifie que le ratio oméga-6/oméga-3 est passé de plus de 7 à 1, un excellent résultat. Une étude a montré que les marqueurs de l'inflammation et les symptômes ont été améliorés ¹⁰⁵.

Voici une adaptation de ce régime à la situation française.

Aliments à favoriser	À consommer avec modération	À limiter
Poisson gras sauvage: saumon, sardine, maquereau, hareng	Volailles nourries au lin	Viande, volaille (sauf nourrie au lin)
	Riz entier, orge	Blé, seigle, quinoa, maïs
Produits laitiers bio		Produits laitiers non bio
Œufs de poules élevées en plein air ou au lin		Œufs de poules de batterie

(filière Bleu-Blanc-Cœur)		
Légumes: choux et choux de Bruxelles, kale, épinard, brocoli, navet, carotte, patate douce, courge, salade, pourpier...	Haricots blancs, haricots mungo, haricots pinto Dans une moindre mesure: haricots cornille (<i>black eyed peas</i>), lentilles, haricots de Lima, pommes de terre	Avocat Aliments industriels ultratransformés Aliments frits, fritures au restaurant
Fruits entiers, baies		
Graines de lin et de chia	Noix de Grenoble	Cacahuètes et beurre de cacahuète, amandes, noix de cajou, pistaches
Huiles de lin, de cameline, de colza	Huile d'olive, beurre de vaches élevées à l'herbe et bio	Margarine et huiles de tournesol, de maïs, de soja, de pépins de raisin

Un mélange d'huiles optimal

L'huile de colza, qu'il vaut mieux ne pas chauffer, peut être utilisée seule en assaisonnement. Cependant, vous pouvez mélanger dans un récipient huiles de colza et d'olive à parts égales (avec en plus des plantes aromatiques). Vous obtenez alors un mélange très bon pour le cœur: 13 parts d'acides gras mono-insaturés, 3 parts d'oméga-6, 1 part d'oméga-3 (ratio 3/1).

Vous pouvez aussi associer l'huile de lin à l'huile d'olive pour vous rapprocher des proportions optimales. Lorsque vous mélangez 5 volumes d'huile d'olive à 1 volume d'huile de lin, vous obtenez un ratio oméga-6/oméga-3 de l'ordre de 1. Avec 34 volumes d'huile d'olive pour 1 volume d'huile de lin, le ratio est de 4. Donc, un bon

mélange, c'est 5 à 34 volumes d'huile d'olive selon votre goût, pour chaque volume d'huile de lin.

Le cas singulier des phospholipides

Les graisses dont on vient de parler, les triglycérides, sont majoritaires dans l'alimentation. Mais elles ne sont pas seules. Il existe plusieurs autres familles importantes pour la santé métabolique, et en particulier celle des phospholipides.

Les phospholipides peuvent représenter 10 à 20% des graisses alimentaires totales; ils ont des fonctions essentiellement structurales et métaboliques, notamment dans les membranes cellulaires puisque c'est surtout là qu'on les trouve.

Reprenons notre molécule de glycérol. En position 1 (sn-1) d'un phospholipide on rencontre généralement un acide gras saturé, le plus souvent l'acide stéarique ou l'acide palmitique. En position 2 (sn-2) on trouve un acide gras généralement mono-insaturé (acide oléique) ou polyinsaturé (linoléique, alpha-linolénique, arachidonique, eicosapentaénoïque). Et en position 3 (sn-3), un groupe avec du phosphate et des substances apparentées à des alcools. Ce peut être de la **choline**, de l'inositol, de la sérine ou de l'éthanolamine. Ces groupes donnent leur nom au phospholipide: phosphatidylcholine, phosphatidylinositol, phosphatidylsérine, phosphatidyléthanolamine.

On trouve des phospholipides dans l'alimentation, qu'elle soit d'origine animale ou végétale. Ils ont des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, peuvent moduler l'immunité, réduire les effets secondaires des médicaments et influencer la composition en acides gras de vos membranes cellulaires, donc le fonctionnement de vos cellules ¹⁰⁷.

Malheureusement, la choline et la **phosphatidylcholine** ont tendance à diminuer dans l'alimentation, et les déficits en choline sont répandus ¹⁰⁸, ce qui est dommage car la choline est indispensable à la synthèse de l'acétylcholine, le neurotransmetteur de la mémoire; elle possède aussi des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes. Un régime pauvre en choline peut favoriser la maladie du foie gras (NAFLD ou NASH) ¹⁰⁹ et exacerber les inflammations pulmonaires ^{110, 111}.

Les phospholipides sont très présents dans le régime méditerranéen. On en trouve aussi des teneurs élevées dans le soja et les algues.

Expérimentalement, les phospholipides du vin rouge et du vin blanc, des œufs, de l'huile de colza, du fromage de chèvre rendent le sang plus fluide; ceux du poisson (comme le loup) et ceux de l'olive et de l'huile d'olive fluidifient le sang et réduisent l'épaisseur des lésions d'athérosclérose dans les artères ¹¹².

Les aliments les plus riches en phospholipides, en particulier en phosphatidylcholine, sont recensés dans le tableau page suivante ¹¹³.

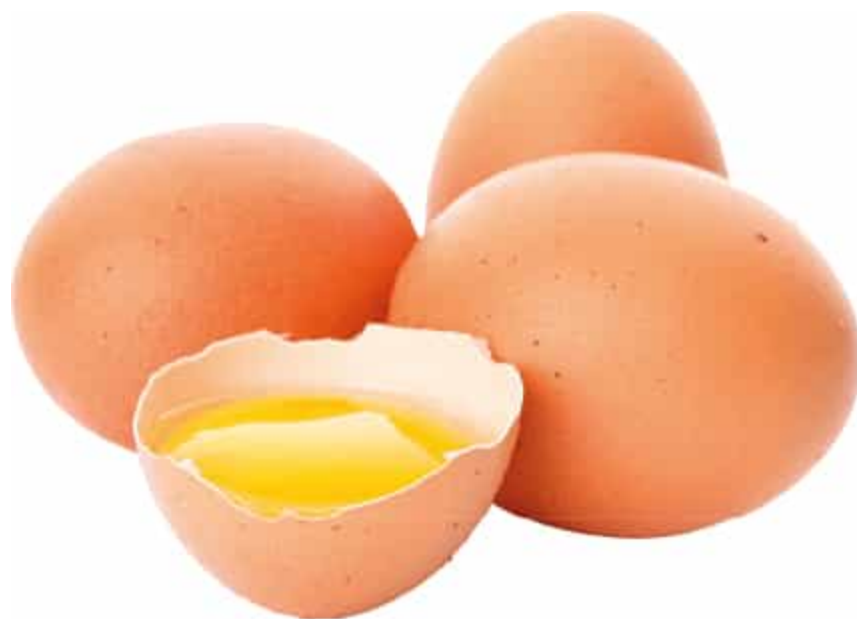
Les aliments les plus riches en phospholipides

Aliment	Teneur en phospholipides (% des graisses totales)
Blanc de poulet	67-70
Seiche	64-67

Saumon	45-50
Krill ¹¹⁴	40-60
Agneau	42
Dinde	33-80
Jaune d'œuf	28-33
Pigeon	28-66
Canard	30-45
Morue	24-30
Lapin	23
Truite	12-19
Loup de mer	10-22

Il est important non seulement de se procurer des phospholipides par l'alimentation, mais de faire en sorte qu'ils renferment des acides gras de la famille oméga-3 (EPA ou DHA), qui sont anti-inflammatoires.

Objectif atteint lorsqu'on mange des aliments d'origine végétale riches en acide alpha-linolénique comme les graines de lin, ou des poissons gras, de la seiche, du krill ou encore des œufs de poules nourries au lin. En effet, lorsque l'acide arachidonique oméga-6 (inflammatoire) prend leur place dans les phospholipides, par exemple parce qu'on mange un excès de produits céréaliers ou d'aliments d'origine animale nourris avec du maïs, l'essentiel de la génération d'acide arachidonique dans le corps provient de sa présence dans les phospholipides ¹¹⁵.



À retenir

L'équilibre entre les acides gras des familles oméga-6 et oméga-3 est un déterminant important de la santé immunitaire et du niveau d'inflammation. Il faudrait tendre vers un apport de 1 pour 1.

Pour tous, à tout âge

Consommer régulièrement des aliments riches en acides gras oméga-3, en évitant les sources excessives d'oméga-6.

L'huile de colza est celle qui répond le mieux aux besoins physiologiques. Elle peut être mélangée à l'huile d'olive dans le cadre d'un régime de type méditerranéen.

Surveiller sa glycémie.

Consommer régulièrement, si l'on est omnivore, des aliments riches en phosphatidylcholine (poissons gras, jaune d'œuf).



PARTIE 2

ÉVITER LES
ANOMALIES
MÉTABOLIQUES
POUR PRÉSERVER
L'IMMUNITÉ

CHAPITRE 8

Soigner son microbiote

Le mode de vie occidental moderne n'a plus grand-chose à voir avec celui de nos ancêtres qui vivaient il y a dix mille ans. Cette évolution a eu un impact sur notre santé métabolique (voir [page 14](#)) puisque les chasseurs-cueilleurs, qui constituent un modèle du mode de vie de l'ère préagricole, ne connaissent pratiquement pas les maladies métaboliques modernes que sont l'obésité, le diabète, l'hypertension et les maladies cardio-vasculaires.

Bien des facteurs peuvent expliquer les différences de santé métabolique entre ces populations qui vivent à l'écart de la civilisation et les nôtres, mais la science s'intéresse de très près au rôle joué par la flore digestive – ce qu'on appelle le microbiote.

Des chercheurs ont analysé le microbiote d'Indiens de la tribu Yanomami, qui mènent une existence semi-nomade dans la jungle amazonienne. Les Yanomamis sont isolés du monde extérieur depuis plus de 11 000 ans, période où leurs ancêtres sont arrivés en Amérique du Sud. Les premiers contacts avec eux ont eu lieu au milieu des années 1960, mais ils continuent de vivre comme des chasseurs-cueilleurs.

Selon les scientifiques, le microbiote des membres de la tribu est d'une richesse et d'une diversité «sans précédent»: il renferme une très grande variété de bactéries, une caractéristique qui a été associée à un bon état de santé général (ou métabolique) ¹.

La composition du microbiote dépend largement de ce que l'on mange. La diversité de la flore intestinale des Yanomamis pourrait donc être due à la

grande variété de leur alimentation: tubercules, insectes, poisson, gibier, fruits...

Les études conduites chez d'autres populations de chasseurs-cueilleurs, comme les Hadzas de Tanzanie, ont donné des résultats similaires ².

Un microbiote mis à mal

Que s'est-il donc passé? L'avènement de l'agriculture au Néolithique, il y a 10 000 à 12 000 ans, a bouleversé l'alimentation de l'espèce humaine, avec l'émergence de monocultures, donc de diètes basées surtout sur les produits céréaliers, et dans une moindre mesure d'autres végétaux et des produits animaux. Les derniers siècles ont conduit à d'autres changements majeurs, avec la diminution de la biodiversité des espèces consommées (lire encadré ci-dessous).

Une alimentation de moins en moins variée

D'après l'organisation Biodiversity International, seules trois cultures (le blé, le maïs et le riz) fournissent plus de la moitié des calories consommées dans le monde. Et les variétés cultivées ont tendance à s'uniformiser. La planète abrite près de 500 000 espèces végétales; parmi elles, au moins 7 000 espèces comestibles ont été cultivées ou collectées. Mais aujourd'hui, une trentaine seulement compose nos assiettes. Les aliments riches en fibres ont reculé depuis un siècle, de plus en plus souvent remplacés par des aliments ultratransformés, pauvres en fibres et nutriments. Les populations de chasseurs-cueilleurs, à l'inverse consomment jusqu'à 600 espèces végétales différentes.

Parallèlement, nous nous sommes urbanisés. Le revêtement des sols limite fortement le contact avec la terre et les boues, qui sont des sources

bactériennes d'enrichissement de notre microbiote. Nos enfants grandissent dans des cours pavées ou cimentées ou des appartements, alors que leurs ancêtres parcouraient la campagne et y prélevaient à même le sol des plantes sauvages. Et nous achetons de la salade en sachets, désinfectée.

Si les antibiotiques sont évidemment indispensables dans certaines circonstances, nous en consommons trop, que ce soit directement (par des prescriptions inappropriées) ou indirectement (via la viande d'animaux traités). Ces antibiotiques sont néfastes aux bactéries intestinales. Ce n'est pas tout: si on mange des aliments industriels, on avale une ribambelle de substances qui posent problème au microbiote, comme les additifs, les édulcorants artificiels **aspartame**, **sucralose**, **saccharine**, le fructose ³ et autres auxiliaires cosmétiques et économiques (ACE), selon la terminologie de LaNutrition.fr pour désigner des substances qui ne sont là que pour servir les intérêts des industriels (lire encadré ci-contre). Toutes ces substances peuvent modifier la composition et la diversité de la flore intestinale en favorisant des bactéries pro-inflammatoires. Et pour couronner le tout, nous utilisons des produits antibactériens comme le **triclosan** jusque dans les dentifrices ⁴.

Tous ces changements de mode de vie survenus en dix mille ans ont laissé leur empreinte sur la flore intestinale.

Mais il est temps de préciser ou rappeler ce qu'est ce fameux microbiote et en quoi il est important pour la santé métabolique.

Votre corps, même s'il est en bonne santé, est colonisé par des milliers de milliards de bactéries, de champignons et de virus – c'est cela, le «microbiote». Ces microbes se nichent sur la peau, dans la bouche, le système respiratoire, l'appareil reproducteur féminin et bien sûr le tube digestif, qui abrite la plus grande communauté de bactéries de ce microbiote. La flore intestinale humaine contient ainsi plus de 1 000 espèces microbiennes différentes et chacun de nous héberge en moyenne environ 160 espèces dominantes, qui dépendent de l'hérédité, des facteurs environnementaux et des habitudes alimentaires.

Les aliments ultratransformés, une mauvaise nouvelle pour le microbiote

Il existe un lien direct entre le degré de transformation des aliments et leur pouvoir pro-inflammatoire. Inversement, les régimes alimentaires qui comportent une part importante d'aliments non transformés ou peu transformés sont peu inflammatoires ⁵.

Les aliments ultratransformés sont pauvres en micronutriments et en constituants naturels anti-inflammatoires comme les aromates, les polyphénols, les caroténoïdes; ils sont riches en calories, ont un index glycémique élevé et sont riches en sucre, additifs, ACE, tous attributs d'un régime pro-inflammatoire. Les glucides raffinés pourraient nourrir et faire proliférer les bactéries nocives. *«Le microbiote des personnes en bonne santé est particulièrement diversifié mais beaucoup de ces bactéries ont tendance à disparaître avec des régimes alimentaires hautement transformés»*, explique Andrew Gewirtz (Université de Georgie).

Il est frappant de réaliser que les gènes des membres du microbiote sont cent fois plus nombreux que les nôtres. Ces observations doivent nous amener à considérer le microbiote comme un organe à part entière et le corps humain comme un superorganisme constitué de l'association de cellules *d'Homo sapiens* et de notre microbiote sous la houlette du système immunitaire (lire encadré page suivante).

Un déséquilibre, un manque de variété du microbiote peuvent donc, en perturbant la santé métabolique et l'interaction avec le système immunitaire, conduire d'une part aux maladies métaboliques ⁶, d'autre part à une plus grande susceptibilité aux infections ⁷.

Comment prévenir ce déséquilibre ou y mettre fin? Les bactéries intestinales tirent la majorité de leurs nutriments de notre alimentation et

nous aident à digérer la plupart des aliments que nous ingérons. Votre alimentation a donc une influence considérable tant sur la composition du microbiote intestinal que sur le système immunitaire ⁸. Le principal moteur de la richesse du microbiote, ce sont les fibres alimentaires.

Votre alimentation a une influence considérable tant sur la composition du microbiote intestinal que sur le système immunitaire.

Bactéries et immunité, une coopération étroite

Comment expliquer que le système immunitaire ne s'attaque pas au microbiote, qui est pourtant étranger à notre «soi»?

En fait, notre système immunitaire a évolué de pair avec la flore intestinale, à la fois pour créer des défenses contre les agents pathogènes, mais aussi pour laisser en paix les microbes bénéfiques. Soixante-dix à 80% des cellules immunitaires du corps se trouvent d'ailleurs dans l'intestin.

Le système immunitaire et le microbiote intestinal ont donc développé une coopération afin de se soutenir mutuellement. Le système immunitaire favorise la croissance de microbes bénéfiques et aide à maintenir une communauté microbienne stable, tandis qu'en retour, un microbiote sain produit des signaux qui soutiennent le développement des cellules immunitaires et contribuent au réglage fin des réponses immunitaires.

Selon que vous mangez ou pas **une variété de fibres en quantité suffisante**, vous favorisez (ou pas) la diversité microbienne. Et vous stimulerez (ou pas) la fabrication par les bactéries de substances très importantes pour l'immunité, à savoir les acides gras à chaînes courtes (voir encadré ci-après).

Les acides gras à chaînes courtes, alliés de l'immunité

Ces acides gras à chaînes courtes sont notamment de l'acide butyrique, l'acide acétique et l'acide propionique. Ils aident à réguler des réponses immunitaires et inflammatoires ⁹. Ils abaissent aussi le pH intestinal et augmentent la production de mucine, ce qui empêche les micro-organismes pathogènes d'adhérer et de croître. Ils favorisent aussi l'activité de globules blancs particuliers appelés lymphocytes T régulateurs (Treg) qui empêchent le système immunitaire de s'attaquer au microbiote ¹⁰. Les acides gras à chaînes courtes peuvent aussi atteindre d'autres organes, comme le cerveau, où ils diminuent les réponses inflammatoires, à l'origine de nombreuses maladies neurodégénératives.

La disparition des fibres

Le problème, c'est qu'en Occident on mange assez peu de fibres: sept fois moins que dans les communautés rurales des pays africains, comme le Burkina Faso et la Tanzanie ¹¹. En moyenne, un adulte européen consomme 16 à 29 grammes de fibres alimentaires par jour ¹².

La faible consommation de fibres dans les sociétés occidentales contribue à l'épuisement du microbiote ¹³ et à l'augmentation des maladies chroniques non-transmissibles, comme l'obésité, les maladies cardio-vasculaires, le diabète de type 2 et le cancer du côlon ¹⁴.

À l'inverse, expérimentalement, chez l'animal, une alimentation riche en fibres diminue le risque de dommages pulmonaires après exposition au virus respiratoire syncytial, un germe à l'origine d'une majorité d'infections chez les jeunes enfants ¹⁵.

Les fibres qui favorisent la croissance du microbiote sont appelées prébiotiques. La consommation de prébiotiques est une stratégie alimentaire qui consiste à modifier le microbiote gastro-intestinal pour promouvoir la santé métabolique. Les fibres alimentaires sont très diverses (lire encadré ci-dessous): toutes ne sont pas des prébiotiques; cependant, la plupart des prébiotiques sont des fibres, à l'exception des polyphénols, qui sont des composés antioxydants présents dans les végétaux, le thé, le café, le chocolat, et dont il est beaucoup question dans ce livre.

Un monde de fibres

Les fibres insolubles, comme la cellulose, sont généralement mal fermentées par les bactéries intestinales, donc moins intéressantes pour le microbiote, mais elles accélèrent le transit intestinal.

Le psyllium est également une fibre qui n'est pas prébiotique, mais comme il est très soluble et très visqueux, il a des bénéfices sur la glycémie en ralentissant l'absorption du glucose.

Les céréales entières comme l'avoine et l'orge renferment des bêta-glucanes, qui sont très fermentescibles par les bactéries. Elles sont solubles et visqueuses, ce qui ralentit l'absorption du glucose.

Parmi les fibres solubles non visqueuses qui sont facilement fermentées par le microbiote gastro-intestinal il y a l'inuline (une fructane) et les amidons résistants. On trouve de l'inuline et d'autres fructanes dans l'agave, les artichauts, les asperges, les bananes, la racine de chicorée, l'ail, les oignons, les poireaux et le blé. Des études sur des rongeurs ont démontré que la consommation de fibres de type inuline réduit le poids corporel, le taux de cholestérol dans le sang et la glycémie.

Les amidons résistants sont présents naturellement dans les bananes, les pommes de terre refroidies après cuisson, les légumineuses, les céréales ou encore le son d'avoine.

Comment enrichir votre microbiote

La première étape consiste à limiter les aliments ultratransformés et sucrés pour privilégier les aliments bruts, dont une majorité de végétaux.

Les aliments prébiotiques

La flore intestinale utilise ces fibres comme substrat pour se développer. Sans elles, pas de croissance des bonnes bactéries.

Le **topinambour** est particulièrement riche en fibres (plus de 30% de son poids). Parmi les autres aliments riches en prébiotiques, il y a aussi le **pissenlit**, la **chicorée amère**, **l'ail**, le **poireau**, **l'oignon**, **l'asperge**, **l'artichaut** qui contiennent surtout de l'inuline... Attention néanmoins si vous souffrez du syndrome du côlon irritable ou de troubles digestifs chroniques, car ces aliments peuvent vous causer des douleurs abdominales et des ballonnements en raison de leur richesse en fibres.

La canneberge contient des fibres de la famille des xyloglucanes qui agissent comme un prébiotique et favorisent la croissance d'une souche spécifique de *Bifidobacterium longum*. En consommant des xyloglucanes, les bactéries produisent différentes proportions d'acides gras à chaîne courte ¹⁶. Prudence, beaucoup des canneberges proposées à la vente par l'industrie agroalimentaire contiennent du sucre ajouté.

Les algues et microalgues. Les algues sont riches en fibres prébiotiques et en antioxydants. Leur consommation se démocratise: on les trouve fraîches ou sèches (à parsemer sur les salades). La consommation de microalgues, notamment la chlorella et la spiruline, conduit à une augmentation de la quantité de lactobacilles dans l'intestin. Il ne faut pas consommer trop d'algues en raison du risque d'excès d'iode.

Les champignons renferment des polysaccharides (alpha- et bêta-glucane, mannanes, xylanes, galactanes et leurs dérivés) qui pour la plupart ne peuvent pas être digérés par nos enzymes, et sont donc utilisés par les

bactéries du côlon comme prébiotiques. Tous les champignons sont intéressants même si la recherche se concentre surtout sur les **shiitake** (*Lentinus edodes*), **yunzhi** (*Trametes versicolor*) et autres **reishi** (*Ganoderma lucidum*)¹⁷.



Les fruits contiennent tous des fibres mais certains d'entre eux pourraient avoir plus d'intérêt que d'autres. La **pomme** et le **pamplemousse** renferment de la pectine; la **banane peu mûre** est riche en amidon résistant. Les **petits fruits rouges** (myrtilles, sureau, framboises, fraises, groseilles...) et le **raisin** renferment quant à eux des polyphénols appelés resvératrol et anthocyanes. Les anthocyanes sont métabolisées par les bactéries de la flore qui libèrent ensuite une substance aux effets antiviraux.

La consommation de polyphénols dérivés du **cacao** favorise les espèces *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. La consommation de chocolat ou de cacao peut donc contribuer à la santé de l'intestin en favorisant ces bactéries, mais aussi en modulant des marqueurs de l'immunité intestinale¹⁸. **LaNutrition.fr** conseille, dans le guide *La Meilleure Façon de manger*, jusqu'à 2 carrés de chocolat noir (15-20 g) par jour, si possible d'une teneur en cacao supérieure à 85%.

Les aliments fermentés

Les aliments fermentés comprennent des boissons alcoolisées (vin, bière...), le vinaigre, le thé, les fromages et yaourts, le soja, le pain, la

choucroute et de nombreuses préparations traditionnelles à travers le monde.

La fermentation est une transformation favorisée par des microorganismes. Certains d'entre eux sont qualifiés de probiotiques car ils semblent favoriser un bon état de santé général, y compris mentale. Dans une revue de littérature sur les relations entre aliments fermentés et santé mentale, les auteurs soulignent que 35% des bactéries lactiques ne sont pas détruites par l'acidité de l'estomac, donc peuvent exercer des effets biologiques. Toutes ces bactéries ne sont pas forcément bénéfiques, mais la consommation d'aliments traditionnels fermentés favorise la diversité microbienne intestinale.

Comparées aux protéines du lait, les protéines de **soja** augmentent expérimentalement la diversité du microbiote intestinal ¹⁹. Des études chez l'homme sont en cours. **Miso** et **tempeh** sont constitués de fèves de soja fermentées. Le miso (utilisé pour les soupes) est à base de fèves broyées et le tempeh, de fèves entières. Si le miso s'intègre parfaitement dans un bouillon, il fait aussi d'excellentes vinaigrettes et marinades. Quant au tempeh, il se mange comme le tofu, sauté, mariné et grillé.

Les légumes lactofermentés. Presque tous les végétaux peuvent être lactofermentés: choux (chou-fleur, brocoli...), concombres, cornichons, carottes, navets, radis, betteraves, céleris branches, céleris-raves, aubergines, haricots verts, fèves, petits pois, poivrons, tomates, courges, courgettes, olives, et même des fruits: pommes, poires, prunes, etc. Il suffit de mettre en pot hermétique les légumes crus entiers, coupés ou râpés et d'ajouter du sel et de l'eau ou du sel seulement. Des aromates peuvent être ajoutés. Puis on laisse fermenter à température ambiante pendant une ou deux semaines. Les légumes fermentés seront délicieux en accompagnement de plats ou ajoutés à vos salades, par exemple.

Les boissons riches en probiotiques. **Kéfir** (de fruit ou de lait) et **kombucha**, deux boissons fermentées, permettent aussi un apport appréciable en probiotiques.

Le kombucha est un thé fermenté consommé depuis très longtemps en Chine et en Russie. Un peu comme le vinaigre, il est produit à partir d'une «mère» de kombucha, un complexe de levures qui permet de transformer le sucre ajouté au thé en acide lactique, ce qui rend la boisson effervescente. On en trouve en magasin bio et au rayon bio des supermarchés. Mais vous pouvez aussi le faire vous-même en vous procurant des souches auprès de donneurs.

Le kéfir de lait se situe entre le yaourt à boire et le yaourt ordinaire, mais sa concentration en probiotiques est plus intéressante: les yaourts contiennent généralement seulement 2 à 4 espèces de bactéries pour 1 à 5 milliards de bactéries par pot, alors que la plupart des kéfirs contiennent de 20 à 40 espèces bactériennes et de 7 à 50 milliards de bactéries, soient jusqu'à 10 fois plus. L'idéal pour profiter au mieux des bienfaits du kéfir est d'opter pour le kéfir nature (en magasin bio) auquel on ajoute des fruits frais, séchés ou congelés. Le kéfir de lait est pauvre en lactose, sucre du lait (99% de celui qui était initialement présent dans le lait a été décomposé), il est donc très facile à digérer.



Le vinaigre pourrait réduire les dommages causés aux poumons par certains virus respiratoires. C'est ce que suggère une étude au cours de laquelle des souris exposées au virus respiratoire syncytial ont consommé de l'eau vinaigrée ²⁰. Il n'existe pas de confirmation chez l'homme.

Les graisses alimentaires

Les graisses alimentaires pourraient être **un moyen très peu connu mais prometteur d'influencer la composition du microbiote**, en particulier si l'on suit un régime alimentaire pauvre en glucides de type low carb ou cétogène, où la diminution de l'apport en glucides est compensée par une augmentation de celui en graisses. On a encore peu d'études chez l'homme, mais il en existe beaucoup chez l'animal. En voici une synthèse.

Une alimentation riche en graisses, si elles sont surtout constituées d'acides gras mono-insaturés, d'acides gras oméga-3 et d'acides gras à chaînes moyennes augmente le microbiote bénéfique, principalement le rapport entre *Bacteroidetes* et *Firmicutes*, considéré comme un marqueur de la diversité de la flore intestinale et de la production d'acides gras à chaînes courtes ²¹.

Les acides gras mono-insaturés comme l'acide oléique se rencontrent surtout dans l'olive, la noix, l'avocat, les huiles d'olive, de carthame, de noix. L'olive et l'huile d'olive sont un des piliers du régime méditerranéen. La noix est cultivée extensivement en France (attention cependant, car elle est riche en acides gras oméga-6 déjà trop présents dans l'alimentation).

Les acides gras à chaînes moyennes les plus courants sont saturés. Il s'agit des acides caprylique et caprique (qu'on trouve dans l'huile de coco, le chocolat, le beurre, le fromage de chèvre) et laurique (dans l'huile de coco, le chocolat). L'huile de coco est donc en bonne position pour être l'alliée de votre microbiote, et on peut la consommer en petites quantités (comme c'est le cas pour le chocolat, le beurre et le fromage de chèvre). Tout est question de modération car, expérimentalement, un régime riche en huile de coco (c'est-à-dire avec plus de 25% des calories issues de l'huile de coco) favorise l'obésité et l'inflammation ²².

Les acides gras oméga-3 à longues chaînes (EPA, DHA, DPA) se trouvent dans tous les poissons gras, et on en fabrique un peu à partir de l'acide alpha-linolénique (voir [page 91](#)). Ils ont des effets bénéfiques sur le

microbiote et la production d'acides gras à chaînes courtes, et semble-t-il sur l'obésité et la résistance à l'insuline ²³.

Inversement, les régimes riches en graisses polyinsaturées de la famille cousine **oméga-6** (que l'on trouve dans les huiles de tournesol, maïs, soja, pépins de raisin et macadamia) ne sont pas favorables au microbiote et pourraient favoriser prise de poids et résistance à l'insuline ²⁴.

Enfin, une alimentation qui apporte beaucoup d'**acides gras saturés à longues chaînes** comme l'acide myristique (qu'on trouve dans le beurre, la crème, le lait entier, l'huile de palme), l'acide palmitique (dans l'huile de palme, les graisses de mouton, de bœuf et de porc) et l'acide stéarique (dans les graisses animales, le beurre de karité, le beurre) n'est pas non plus une bonne nouvelle pour le microbiote.

Et pour encore plus d'informations, vous pouvez consulter *Le Nouveau Guide des probiotiques* du Dr Daniel Sincholle ainsi que *Maigrir de plaisir en charmant ses bactéries* du Dr Martine Cotinat, qui contient en plus de savoureuses recettes.

Un régime quasi parfait pour les bactéries intestinales?

Le régime méditerranéen conseillé dans ce livre apporte environ 40% des calories sous forme de graisses, dont:

- une proportion élevée d'olives, de noix, d'huile d'olive (ou de colza) pour les graisses mono-insaturées;
- des poissons gras (ou des noix), pour les oméga-3;
- du fromage de chèvre, un peu de viande donc des graisses saturées surtout à chaînes moyennes, à hauteur de 10 à 12% de l'apport énergétique.

Par sa seule composition en graisses, ce régime paraît donc favorable à la richesse du microbiote et à un bon système immunitaire. L'huile de coco ne fait pas partie du régime méditerranéen traditionnel mais elle

peut s'y intégrer, en particulier si on suit un régime méditerranéen sans fromage de chèvre, ou un régime méditerranéen pauvre en glucides. Cette huile (de préférence vierge et bio) est très stable à la chaleur et a toute sa place en cuisine.

CHAPITRE 9

Faire de l'exercice

L'exercice physique régulier a des bénéfices sur la santé métabolique: surpoids, glycémie, santé vasculaire, capacités cognitives... tous les facteurs sont impactés, parfois de manière spectaculaire comme on le voit chez les personnes diabétiques ou prédiabétiques lorsque l'exercice est associé aux changements alimentaires ²⁵.

En période de circulation de virus, il est aussi très important de chauffer ses baskets ou de grimper sur un vélo. En effet, l'exercice physique a des effets profonds et complexes sur l'immunité, mais qui se traduisent tous par une diminution de l'inflammation systémique, donc une capacité accrue à répondre à une menace infectieuse ²⁶. Si on les compare aux sédentaires, les personnes qui font de l'exercice régulièrement attrapent moins souvent des rhumes et des infections des voies respiratoires supérieures.

Dans les années 1990, David Nieman, un chercheur de l'université de Caroline du Nord a conduit une série d'expériences sur des femmes: les unes marchaient régulièrement à allure soutenue 35 à 45 minutes par jour, 5 jours par semaine pendant 12 à 15 semaines en automne et en hiver, les autres étaient sédentaires. Résultats: les marcheuses ont systématiquement connu moins d'épisodes infectieux. En moyenne, elles ont été malades deux fois moins longtemps que les sédentaires ²⁷.

Une étude épidémiologique sur 547 adultes a montré que ceux qui pratiquaient une activité physique régulière avaient un risque d'infections respiratoires supérieures diminué de 23% par rapport aux sédentaires. Des résultats similaires ont été rapportés pour les personnes plus âgées.

Les bénéfices de l'exercice d'intensité modérée sur le système immunitaire apparaissent dès le début de l'entraînement et disparaissent assez rapidement après la fin de l'exercice. *«Mais, dit David Nieman, chaque session augmente la surveillance immunitaire, ce qui contribue à réduire le risque infectieux à long terme.»* Dans plusieurs études récentes, les personnes qui pratiquaient une activité physique régulière ont produit plus d'anticorps en réponse à une vaccination contre la grippe saisonnière que les sédentaires. L'exercice modéré augmente aussi le niveau de l'hormone DHEA qui influence plusieurs paramètres de l'immunité.

Et selon une étude de la faculté de médecine de l'université de Virginie, une seule séance d'exercice augmente la production d'un antioxydant essentiel, la superoxyde dismutase extracellulaire ou EcSOD, qui peut aider à réduire le risque de complication après une infection au SARS-CoV-2 ²⁸.

Quel sport choisir?

Toutes les formes d'exercice aérobic (d'endurance) sont bonnes à prendre: marche, course à pied, vélo, natation, tennis, etc. Par exemple, un rythme de marche de 100 pas par minute constitue un exercice modéré.

S'il est conseillé de se mettre en mouvement, mieux vaut le faire sans aller jusqu'à l'épuisement.

Des expériences chez la souris ont montré qu'après avoir été infectés par un virus, les animaux que l'on soumet à un exercice vigoureux sont plus sérieusement malades que les autres. David Nieman – toujours lui – a observé que le risque d'infection respiratoire chez l'athlète culmine pendant les périodes d'entraînement intensif et dans les deux semaines qui suivent une compétition. *«Il y a un seuil, dit-il. Les sportifs qui s'entraînent dur, sans toutefois pousser les limites, n'ont pas plus de problèmes de santé que les sédentaires. Nous l'avons montré en suivant pendant deux mois et demi une équipe d'aviron féminine de haut niveau.»* David Nieman pense que la fonction immunitaire est affectée après chaque session d'exercice intense et

prolongé (plus de 60 minutes). *«Il y a une fenêtre de 3 à 72 heures pendant laquelle les virus et les bactéries ont la voie plus libre.»*

Pour préserver son immunité, Nieman déconseille de s'entraîner à plus de 60% de sa VO₂ max (soit environ 75% de la fréquence cardiaque maximale) pendant plus de 60 minutes.

Il préconise la règle du 60/60/60:

- courir moins de 60 miles (96 km) par semaine;
- principalement à faible intensité (60% de la VO₂ max);
- avec des séances de 60 minutes maximum.

Il est cependant possible d'inclure à ce plan des séances plus intenses, comme dans le HIIT (voir page suivante le programme que je conseille).

Si vous reprenez le sport, concevez un plan d'entraînement progressif qui prévoit également une récupération suffisante. Modifiez la charge d'entraînement par paliers (généralement moins de 10% de variation dans l'intensité ou la durée par semaine).

Voici quelques conseils de prévention.

- Si vous êtes sportif ou athlète, soyez attentif aux signes et symptômes de surentraînement.
- Évitez l'entraînement intensif en cas de maladie ou en présence des premiers signes et symptômes de maladie infectieuse car vous risquez de l'aggraver.
- Si vos séances d'entraînement sont intensives et/ou prolongées, sachez que la consommation de glucides pendant la séance, qu'il s'agisse de boissons du sport ou de fruits comme les bananes, est associée à des taux d'hormones du stress plus faibles dans le plasma (cortisol et noradrénaline), une diminution de l'inflammation et une amélioration de certains paramètres de l'immunité. La consommation de glucides diminuerait de 30 à 40% l'inflammation qui suit l'exercice.

- Les polyphénols, une grande famille de composés présents dans les fruits et légumes s'opposent aux effets négatifs de l'exercice intense sur l'immunité. Il est donc conseillé d'augmenter leur consommation en mangeant notamment des baies, mais aussi des pommes, du raisin (frais ou sec), des dattes, des oignons, du chocolat, ou en buvant du thé ou du café (ou des tisanes). Une partie des polyphénols ingérés passe dans l'intestin grêle sans y être absorbés et atteint le côlon, où la dégradation bactérienne produit des phénols plus petits qui peuvent être réabsorbés après avoir été transformés dans le foie. Ces composés phénoliques circulent dans tout l'organisme, exerçant des effets anti-inflammatoires, antiviraux, antioxydants et de signalisation des cellules immunitaires.
- Les suppléments de vitamine C ont démontré leur efficacité pour réduire le risque d'infections respiratoires après une compétition ou un entraînement intense. On peut leur associer de l'échinacée (une plante).

Votre programme d'activité physique

Ce programme associe exercices aérobies et anaérobies (musculature).

Les exercices aérobies: adoptez le HIIT

Les exercices aérobies sont, selon votre niveau et vos préférences: marche, course à pied, vélo ou toute autre activité qui sollicite le souffle.



Les exercices que je vous propose d'accomplir chaque jour si possible, sont de type **fractionné**, ou **HIIT** (*High Intensity Interval Training*): ils alternent rythme lent et rythme rapide. Ils ont fait leurs preuves dans la perte de poids, la réduction des graisses et la prévention du surpoids. Il y a un autre

avantage: le HIIT prend moins de temps que des efforts plus longs et réguliers, tout en étant aussi efficace, voire plus.

Toutes les activités aérobies peuvent être accomplies en HIIT: par exemple, vous pouvez remplacer une sortie à vélo de deux heures à allure constante par une sortie de 20 à 30 minutes au cours desquelles vous alternez rythme modéré et rapide.

Avant de suivre un programme d'exercices, il est important de prendre l'avis de votre médecin, surtout si vous suivez un traitement pour une maladie chronique.

Si vous avez jusqu'ici fait peu ou pas d'exercice, je suggère de **commencer par la marche**.

Votre programme de marche HIIT pour les 2 premières semaines

Il vous faut de bonnes chaussures de marche et un chronomètre: une montre peut faire l'affaire ou même votre téléphone (fonction minuteur).

Chaque séance d'entraînement commence par une marche sur terrain plat, d'abord lente, puis à allure modérée de 5 minutes qui sert d'échauffement. Si vous avez le moyen d'effectuer un décompte du nombre de pas, un rythme modéré correspond à environ 100 pas par minute. Si vous n'en avez pas, basez-vous sur la fréquence respiratoire. En marchant à allure modérée, vous devriez respirer profondément mais confortablement.

Après l'échauffement, passez à une marche rapide de 30 secondes: allongez la foulée et accélérez. Après ces 30 premières secondes, retournez à votre rythme de marche modéré pendant 2 minutes. Vous avez accompli votre premier fractionné (ou «intervalle» comme disent les Anglo-Saxons)!

Répétez cette séquence (30 secondes de marche rapide suivie de 2 minutes de marche à rythme modéré) quatre fois, soit cinq séquences au total.

Terminez votre première séance en marchant paisiblement pendant 5 minutes.

Tâchez de marcher ainsi **chaque jour pendant 2 semaines**.

Votre programme HIIT pour les semaines suivantes

Après 2 semaines, votre condition physique devrait s'améliorer et vous pourrez passer progressivement à un stade plus avancé.

Il y a trois façons d'y parvenir.

- Raccourcir la période de repos. Après chaque marche rapide de 30 secondes, donnez-vous moins de temps pour récupérer: 1 minute et 30 secondes, puis 1 minute.
- Augmenter le temps passé en marche rapide: par exemple, 40 secondes, puis 50 secondes, puis 1 minute.
- Ajouter du relief: plutôt que la marche sur terrain plat, choisissez un terrain en pente, et faites votre marche à allure rapide en montant, celle à allure modérée en descendant ou toute la séquence en montant.

Après 4 semaines, vous pouvez augmenter la vitesse en remplaçant la marche rapide par un jogging lent et la marche à allure modérée par une marche rapide. Vous augmenterez ensuite progressivement le temps passé à courir et diminuerez le temps passé à marcher.

Bientôt, vous ferez du jogging pendant toute la durée de votre séance d'entraînement, tout en respectant l'alternance rapide/modéré.

Le programme de Hugo, 50 ans

Voici à titre d'exemple le planning conçu pour Hugo, un homme de 50 ans, jusqu'ici sédentaire, après 4 semaines de marche HIIT et de régime crétois à charge glycémique basse. Dès la semaine 5, il a pu intégrer des séquences de jogging à ses sorties quotidiennes parce qu'il

avait perdu 5 kilos, et que sa capacité respiratoire s'était améliorée. À partir de la semaine 11, avec un poids corporel qui se rapproche de l'idéal, et une condition physique en nette progression, l'intensité de chaque séance s'élève encore. À vous d'adapter votre propre planning en fonction de votre état de forme.

	Marche	Jogging	Répétition de la séquence
Semaine 5	45 secondes	15 secondes	15 fois
Semaine 6	40 secondes	20 secondes	20 fois
Semaine 7	30 secondes	30 secondes	25 fois
Semaine 8	20 secondes	40 secondes	30 fois
Semaine 9	15 secondes	45 secondes	30 fois
Semaine 10	10 secondes	50 secondes	30 fois
Semaine 11	1 minute	2 minutes	8 fois
Semaine 12	1 minute	3 minutes	6 fois
Semaine 13	1 minute	4 minutes	5 fois
Semaine 14	1 minute	5 minutes	4 fois
Semaine 15	1 minute	6 minutes	3 fois
Semaine 16	1 minute	8 minutes	3 fois
Semaine 17	1 minute	10 minutes	2 fois
Semaine 18	1 minute	12 minutes	2 fois
Semaine 19	1 minute	14 minutes	2 fois
Semaine 20		30 minutes, alternant rythmes soutenus et lents	

J'ai pris l'exemple de la marche, mais vous l'avez compris, le HIIT peut être pratiqué avec toute activité qui sollicite le souffle. Par exemple, on peut faire du HIIT à vélo ou en piscine. Inspirez-vous de ce qui vient d'être détaillé dans le cas de la marche pour bâtir votre programme.

Les exercices anaérobies (musculature)

Il faudrait idéalement les pratiquer 2 à 3 fois par semaine. Les exercices de renforcement musculaire qui suivent peuvent être accomplis sans haltères. Ils sont extraits de l'incontournable livre du Dr Fabrice Kuhn, *Paleofit*.

En vous inscrivant dans une salle de sport, vous aurez accès à des machines et des poids qui permettent un éventail d'exercices plus large. Vous bénéficierez aussi d'un programme personnalisé.

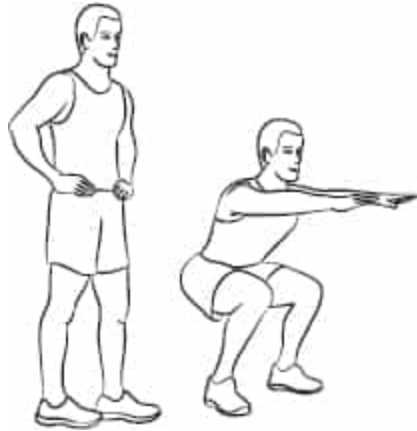
En force comme en endurance, il convient de respecter le principe de progressivité. D'ailleurs, votre organisme vous rappellera à l'ordre si vous y dérogez. Un effort trop intense et/ou prolongé fera apparaître des courbatures qui vous empêcheront de vous entraîner correctement durant plusieurs jours (voire de réaliser vos activités quotidiennes normalement).

Commencez par 3 séries de 10 répétitions pour chaque groupe musculaire. Vous pourrez par la suite augmenter le nombre de séries, le nombre de répétitions, ou si vous êtes en salle, les charges.

En fin de séance, n'oubliez pas le retour à une détente musculaire et vasculaire avec une activité d'endurance douce (marche, vélo, course, natation, rameur, elliptique...).

Voici les exercices de base.

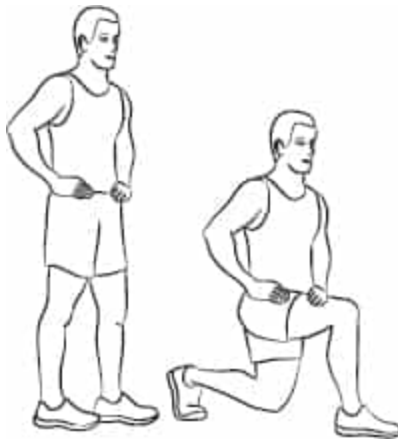
Flexions



Exercice parmi les plus simples et pourtant parmi les plus importants, il renforce l'ensemble des muscles des membres inférieurs (fesses, cuisses et mollets) et les muscles lombaires.

Consignes: Pieds écartés de la largeur des épaules, regarder devant soi et respecter les courbures naturelles du rachis (éviter d'arrondir le bas du dos). Abaisser les fesses jusqu'à ce que les cuisses soient horizontales puis remonter. Garder les pieds bien à plat tout au long de l'exercice.

Fentes



Cet exercice renforce l'ensemble des muscles des membres inférieurs (fesses, cuisses et mollets), fait travailler les muscles lombaires. Mouvements proches des mouvements spécifiques du coureur et du marcheur.

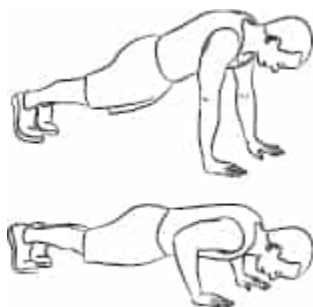
Consignes: regarder devant soi et respecter les courbures naturelles du rachis (éviter d'arrondir le bas du dos). Avancer un pied, descendre sur les appuis. Le genou de la jambe arrière vient presque toucher le sol. Puis remonter et recommencer avec l'autre jambe.

Sauts

Les sauts renforcent les muscles des membres inférieurs (fesses, cuisses, mollets), et les muscles du tronc (abdominaux et muscles lombaires).

Consignes: effectuer une flexion avant le saut. Rester bien gainé en regardant devant soi et en respectant les courbures naturelles du rachis (éviter d'arrondir le bas du dos). Atterrir de façon douce en anticipant grâce à une légère flexion des membres inférieurs juste avant le contact au sol.

Pompes



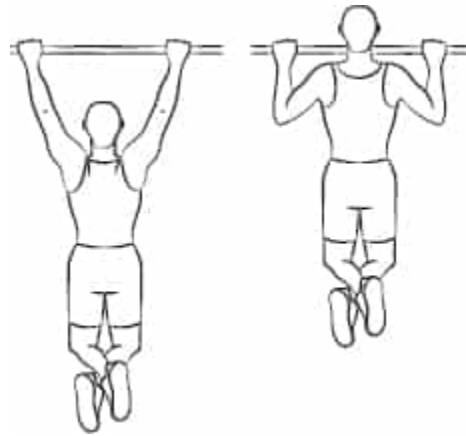
Le classique des classiques! Les pompes renforcent les membres supérieurs (triceps, épaules) et les muscles du tronc (dorsaux et abdominaux).

Consignes: mains écartées d'une largeur d'épaule, positionnées à l'aplomb des pectoraux. Rester bien gainé. Le dos doit rester bien droit. Descendre en contrôlant, remonter avec dynamisme.

Variante:

- Pompes sur les genoux (pour les débutants). Même mouvement que les pompes classiques mais avec départ sur les genoux.

Tractions



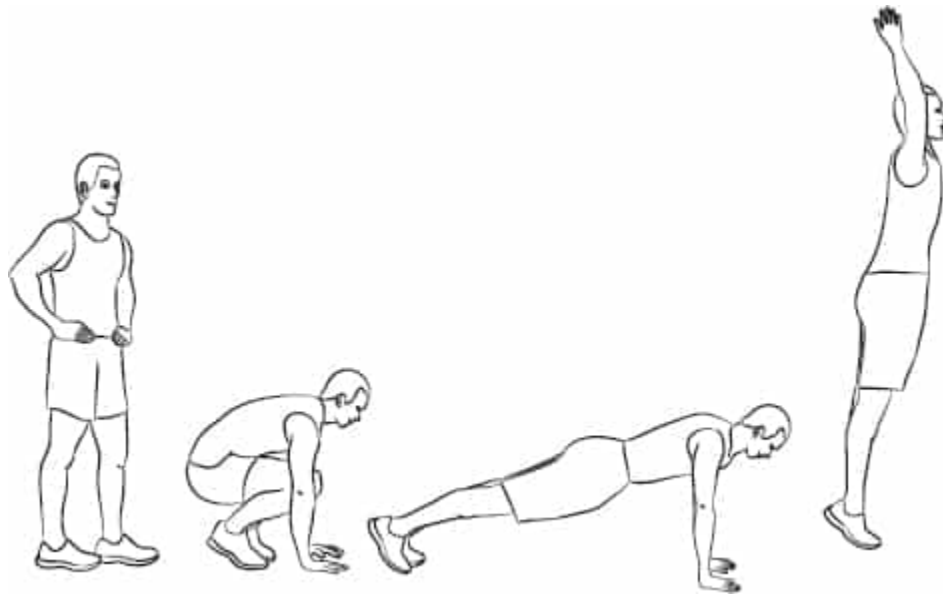
Pour accomplir des tractions, il vous faut installer solidement à domicile une barre en hauteur, ou emprunter un parcours de santé avec barre préinstallée. Les tractions renforcent les membres supérieurs (biceps et épaules) et les muscles du tronc (dorsaux, abdominaux).

Consignes: contrôler la descente. Dynamique sur la remontée. Descendre jusqu'à avoir les bras tendus.

Variante:

- Tractions inclinées. Ces tractions sont plus faciles que les tractions classiques. C'est aussi une alternative pour ceux qui n'ont pas de barre de traction à fixer aux portes. Mettre une barre sur deux chaises ou bien s'aider d'une barrière à mi-hauteur.

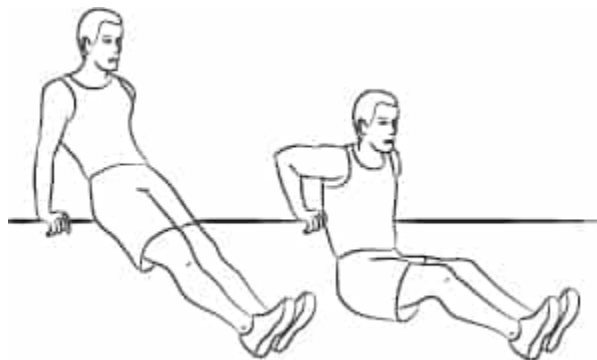
Burpees



Un classique. Un exercice de renforcement musculaire complet avec une bonne composante aérobie.

Consignes: effectuer une pompe et enchaîner avec un saut. Apprendre à bien les faire avant de les enchaîner. Bien contrôler l'atterrissage en fléchissant légèrement les genoux avant l'impact. Contrôler la descente. Tonique sur le saut en extension et la pompe. Lors du saut, bien regarder devant pour rester gainé.

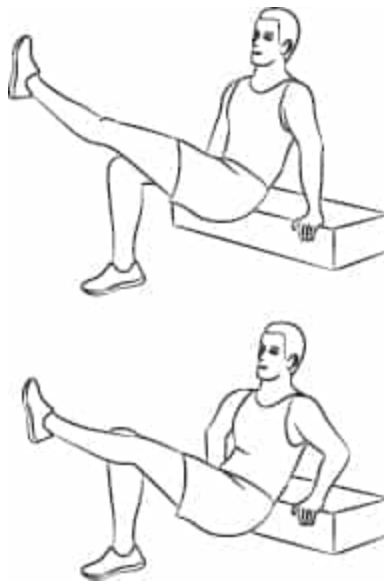
Dips



Cet exercice renforce le tronc et les membres supérieurs.

Consignes: les mains posées en arrière sur un support (tabouret, chaise, box...). Descendre en contrôlant, remonter avec dynamisme tout en restant bien gainé.

Variante:



➤ Dips sur une jambe.

- Pieds rapprochés du support: pour réduire la difficulté.
- Pieds sur un support: pour augmenter la difficulté.

Gainage statique

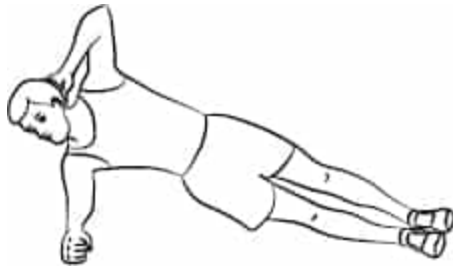
Les exercices de gainage consistent à renforcer les muscles du tronc, surtout les muscles abdominaux pour les planches ventrales et latérales; les muscles lombaires, dorsaux et ischio-jambiers pour les planches dorsales, ponts et les planches latérales.

Consignes: le tronc doit rester bien droit, bien gainé. Tenir la position 30 à 60 secondes en fonction du niveau.

Planche ventrale



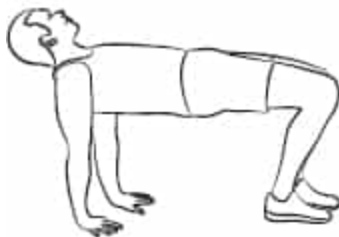
Planche latérale



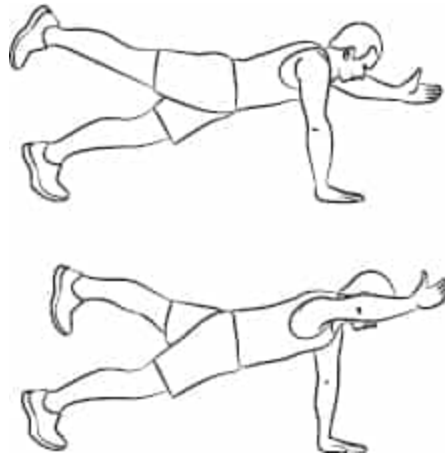
Pont



Planche dorsale



Variante:



- Un appui ou deux levé(s). Cela renforce le travail musculaire et le travail de proprioception.

CHAPITRE 10

Diminuer stress et anxiété

Dans les années 1970, Richard Wurtman et son épouse Judith, deux chercheurs au Massachusetts Institute of Technology, ont montré que sous l'effet du stress, une partie d'entre nous cherche une forme de refuge auprès d'aliments sucrés, sans doute parce que ceux-ci entraînent une augmentation dans le cerveau de la sérotonine, un messenger chimique (neurotransmetteur) qui a un effet apaisant ²⁹. Ils ont observé que beaucoup de ces amateurs d'aliments sucrés étaient en surpoids.

Mais la consommation de sucre n'est que l'une des manières dont le stress chronique peut conduire au surpoids, au syndrome métabolique, au diabète, aux maladies coronariennes ³⁰. Le stress entraîne une élévation du **cortisol**, une hormone sécrétée par les glandes surrénales. Cette élévation, qui est bénéfique pour surmonter un stress ponctuel, devient néfaste si le stress se prolonge pour prendre une forme chronique. Le cortisol augmente alors la quantité de graisse viscérale, première étape vers la résistance à l'insuline, l'activation du système immunitaire et l'inflammation chronique.

Chez l'animal, comme chez l'homme, les événements stressants de tous types stimulent la production de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha et l'IL-6, entraînent une baisse des médiateurs antiinflammatoires comme l'IL-10 et s'accompagnent d'une augmentation du nombre de certains globules blancs dans le sang périphérique. On observe cette activation immunitaire, dont vous savez maintenant qu'elle est néfaste, non seulement dans le cerveau, mais dans l'organisme tout entier.

L'inflammation chronique, si elle se prolonge, peut en effet conduire à la perte de volume de l'hippocampe. Les cytokines inflammatoires favorisent la dépression et l'anxiété, ce qui explique pourquoi, chez certaines personnes, un stress prolongé entraîne des troubles de l'humeur.

Qui est stressé(e)?

Si l'on en croit un sondage réalisé en 2017, le stress touche près de 90% des Français, et davantage les femmes que les hommes. Sont citées comme sources de stress: la vie professionnelle, les problèmes financiers, la vie personnelle et enfin les problèmes de santé et les maladies chroniques. Par ailleurs, selon un sondage TNS-Sofres d'avril 2006, les personnes séparées ou divorcées sont deux fois plus nombreuses à se dire «très stressées» que les célibataires et les personnes mariées.

Les personnes stressées estiment que le stress qu'elles ressentent a des répercussions sur leur santé; elles citent à juste titre la qualité du sommeil, le burn out, les souffrances émotionnelles, les addictions, la fatigue, le surpoids. Elles pourraient ajouter à cette liste la baisse de l'immunité.

Mais les branches du système nerveux s'étendent à des organes comme les poumons, et dans les années 1990 des chercheurs ont montré que, chez l'animal, le stress entraîne une activation des globules blancs du tissu pulmonaire et la production locale de cytokines inflammatoires ³¹. L'association durable d'un cortisol élevé et d'une inflammation chronique peut expliquer pourquoi le stress favorise les infections.

L'association durable d'un cortisol élevé et d'une inflammation chronique peut expliquer pourquoi le stress favorise les infections.

Du stress à l'inflammation

Le lecteur qui n'est pas familier des questions de biologie se demandera naturellement comment une composante psychologique – le stress – peut avoir une conséquence biochimique – l'inflammation. L'une des réponses se trouve dans une très importante région du cerveau appelée hippocampe. Les cellules nerveuses de l'hippocampe ont des récepteurs pour le cortisol. L'afflux de cortisol dû au stress augmente l'expression d'un neurotransmetteur potentiellement toxique pour les cellules nerveuses, le glutamate, ce qui provoque une rétraction de petites structures appelées dendrites que les neurones utilisent pour communiquer. Ces altérations sont perçues par les veilleurs du système immunitaire, qui déclenchent l'alarme sous la forme de cytokines inflammatoires ³².

Quand le stress torpille l'immunité

Depuis les expériences conduites par John Cacioppo à l'université de l'Ohio, on sait que stress et immunité ne font pas bon ménage ³³. Cacioppo a comparé la réaction immunitaire au virus d'Epstein-Barr (responsable de la mononucléose) chez des femmes s'occupant d'un époux atteint de démence (source de stress chronique) et chez des femmes menant une vie plus sereine. Soumises à un événement stressant de plus – en l'occurrence un calcul arithmétique de 6 minutes puis un exposé en public de 6 minutes – **celles dont le niveau de stress chronique était déjà élevé ont aussi été celles dont le système immunitaire a le moins réagi** ³⁴.

Les conséquences de ce manque de réaction immunitaire ont été mesurées de manière très concrète par Sheldon Cohen, de l'université de Pittsburgh dans des expériences sur 115 étudiants. Il a trouvé que les étudiants les plus réactifs à un stress (un discours en public) avaient plus de risque de contracter une infection des voies respiratoires supérieures s'ils avaient

aussi connu dans leur vie des événements pénibles. Dans une analyse ultérieure, Cohen a trouvé que les personnes dont le système immunitaire avait le moins réagi au stress de la prise de parole avaient plus de risque de tomber malades lors d'une période de stress élevé.

Le stress peut aussi diminuer la réponse immunitaire au vaccin contre la grippe, comme le montre une autre expérience conduite par Sheldon Cohen avec son collègue canadien Gregory Miller de l'université de Colombie-Britannique. L'étude a porté sur 83 étudiants en bonne santé. Le niveau de stress dans les deux jours précédant la vaccination et le jour de la vaccination n'a guère influencé la production d'anticorps en réponse au virus atténué ³⁵. *«En revanche, dit Sheldon Cohen, les dix jours qui suivent la vaccination semblent jouer un rôle important dans la réponse immunitaire. Ce n'est pas forcément le niveau de l'hormone du stress, le cortisol, qui est en cause, mais plutôt la perception de stress élevé au cours de cette période, peut-être aussi en raison d'un manque de sommeil. Tout cela interfère avec le niveau des anticorps.»*

L'attitude face au stress pourrait être déterminante. Dans une expérience qui portait sur 344 volontaires âgés de 18 à 54 ans, Sheldon Cohen a d'abord fait passer un questionnaire aux personnes pour évaluer leurs traits psychologiques. Deux groupes de personnes ont pu être formés: celles qui avaient tendance à exprimer des émotions positives (être heureux, relaxé) d'un côté, et celles qui avaient des émotions plutôt négatives (anxiété, hostilité, déprime) de l'autre. Tous les volontaires ont ensuite reçu dans le nez des gouttes renfermant un virus du rhume. Les chercheurs ont alors recensé quels volontaires développaient une infection. Résultat: les membres du groupe «émotions positives» ont été trois fois moins susceptibles à l'infection que ceux du groupe «émotions négatives» ³⁶.

Si le stress aigu peut affecter la réponse immunitaire, c'est aussi le cas du stress chronique. *«Les conflits familiaux, les événements stressants de la vie comme les séparations, les décès, la perte d'un travail ont été associés dans plusieurs études à un risque plus élevé d'infections respiratoires, explique*

Sheldon Cohen. *Et celles et ceux qui souffrent de stress chronique sont encore plus vulnérables à un stress aigu.*»

Les expériences chez l'animal soumis à des stress ont elles aussi donné des résultats éloquentes. Par exemple, lorsqu'on soumet des souris à un stress et qu'on leur inocule le virus de la grippe H1N1 (qui a circulé en 2009), toutes contractent la maladie, contre seulement 80% des souris non-stressées. Surtout, leur taux de mortalité et la sévérité de la pneumonie sont très sensiblement supérieurs à ceux constatés chez des animaux infectés mais non-stressés. Il faut noter que dans cette expérience, l'administration de vitamine C permet de réduire les effets de l'infection et du stress ³⁷.

Les moyens simples et efficaces de réduire le stress

La méditation de pleine conscience

La méditation est une pratique qui consiste à focaliser son attention sur le moment présent afin d'atteindre un état mental de concentration, de calme associé à des émotions positives.

La pleine conscience ou *mindfulness* est l'une des techniques de méditation les plus populaires. Les scientifiques nous disent que c'est une pratique efficace pour réduire stress, anxiété et dépression ³⁸. Des études montrent que les personnes qui la pratiquent réagissent de manière plus positive en cas de stress ³⁹. La méditation de pleine conscience peut avoir des effets bénéfiques sur l'immunité en diminuant l'inflammation et en augmentant la résistance aux infections ⁴⁰.

Par exemple, une étude a été conduite pour évaluer son effet sur le rhume et/ou la grippe chez des personnes âgées de plus de 50 ans. Des bénéfices importants ont été observés chez ceux pratiquant cette forme de méditation: l'incidence, la durée et la gravité globale des infections respiratoires étaient inférieures de 33%, 43% et 60% par rapport à un groupe témoin. Tous ces bénéfices n'étaient pas significatifs au plan statistique mais l'ampleur des

réductions observées l'était, et ces résultats ont été corroborés à la fois par des marqueurs sanguins et par une baisse de l'absentéisme au travail ⁴¹.

La méditation de pleine conscience agirait en augmentant l'activité des régions du cerveau qui régulent le stress et en diminuant celles associées au système d'alarme du cerveau, qui se déclenche en cas de stress ^{42, 43}.

La méditation de pleine conscience comprend deux volets: l'attention et l'acceptation. L'attention consiste à se concentrer sur la respiration, les pensées, les sensations physiques pour ressentir ce qui se passe dans le moment présent. L'acceptation consiste à observer ces sentiments et sensations sans y répondre, ni porter de jugement.

Plusieurs applications basées sur la pleine conscience sont désormais disponibles, et elles semblent avoir des effets positifs sur la santé mentale.



La thérapie cognitive comportementale (TCC)

La thérapie cognitive comportementale est basée sur des exercices simples de déconditionnement qui vont aider le patient à prendre conscience de ses

schémas de pensée et de ses comportements inappropriés, pour ensuite les modifier pour vivre mieux et plus sereinement.

La TCC a démontré son intérêt dans l'anxiété, le stress, la dépression. Mais elle apparaît aussi très efficace pour réduire l'inflammation, et même plus efficace que certains médicaments coûteux. C'est la conclusion, en 2020, d'une revue systématique d'études qui examinait 56 essais contrôlés randomisés portant sur l'influence des thérapies non-médicamenteuses sur le système immunitaire ⁴⁴.

Cette analyse révèle que la pratique de la TCC (durée moyenne de 10 semaines) améliore le fonctionnement du système immunitaire en diminuant les niveaux de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine-6, et en abaissant des marqueurs de l'inflammation comme la protéine C-réactive, mais aussi en augmentant le nombre de cellules immunitaires importantes en cas d'infection. Cela correspond à une baisse d'environ 18% des cytokines pro-inflammatoires, à comparer aux 12,3% de moins après l'administration d'un médicament (darapladib).

De plus, ces effets persistaient pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement.

La cohérence cardiaque et l'activation du nerf vague

Avant l'avènement des antibiotiques, les sanatoriums avaient mis en place des techniques de repos et de relaxation pour aider les malades à guérir de la tuberculose. Les massages, la natation (une forme de massage par l'eau), le yoga, le tai-chi, la marche, la pratique d'une activité artistique ont depuis prouvé leur efficacité à faire baisser le cortisol et diminuer la perception du stress.

La cohérence cardiaque, une technique de respiration popularisée en France par le Dr David Servan-Schreiber et le Dr David O'Hare, l'auteur de *Cohérence cardiaque* 3.6.5 est une technique antistress éprouvée, très simple à pratiquer. Il en va de même des techniques d'activation du nerf

vague, qui sont expliquées dans le livre *Activez votre nerf vague* du Dr Navaz Habib.

Le magnésium

Le magnésium est un nutriment vital mais dont on manque souvent, soit parce qu'on n'en consomme pas assez, soit parce qu'il est surutilisé en cas de stress. On sait depuis les années 1960 ⁴⁵ qu'un déficit en magnésium conduit à des troubles du comportement, de l'irritabilité, des troubles psychotiques, voire une dépression, mais que tous sont réversibles avec une supplémentation bien conduite.

Dans le cerveau, le magnésium freine l'activité du glutamate, un neurotransmetteur excitateur et toxique pour les neurones et qui est augmenté en cas de stress et d'excès de cortisol.

Cela signifie que si vous avez suffisamment de magnésium, la cascade biologique décrite [page 136](#) aura moins d'amplitude et conduira à moins d'inflammation. Mais si vous manquez de magnésium, alors toutes les barrières sont levées, l'inflammation peut s'étendre ⁴⁶ et les neurones souffrir ⁴⁷.

Le magnésium peut donc être considéré comme un régulateur de la réponse au stress, d'autant qu'il peut empêcher l'hippocampe de stimuler la libération de cortisol et qu'il fait baisser le niveau des cytokines pro-inflammatoires ⁴⁸.

Les suppléments de chlorure de magnésium ont été utilisés très récemment dans un essai ouvert et randomisé sur 126 personnes (âge moyen de 52 ans) souffrant de troubles dépressifs légers à modérés. L'intervention a consisté à donner pendant six semaines 248 mg de magnésium par jour, ou pas de traitement. La prise de chlorure de magnésium a entraîné une amélioration nette, cliniquement significative des scores de dépression et des troubles

d'anxiété généralisée. Les compléments ont été bien tolérés et 61% des participants ont déclaré qu'ils utiliseraient du magnésium à l'avenir ⁴⁹.

La tyrosine (L-tyrosine)

La tyrosine est un acide aminé, c'est-à-dire l'un des 20 constituants de base des protéines. Ce n'est pas un acide aminé essentiel dans la mesure où le corps sait le fabriquer à partir d'un autre acide aminé, la phénylalanine.

La tyrosine est le matériau à partir duquel le cerveau fabrique les neurotransmetteurs dopamine, noradrénaline et adrénaline. Ces trois messagers chimiques sont impliqués dans la vigilance, l'attention, le désir. La tyrosine est d'ordinaire prescrite pour ses effets antistress.

Dans une situation stressante, les neurones qui synthétisent, stockent et utilisent la noradrénaline comme neurotransmetteur sont sollicités de manière excessive. Cette stimulation provoque l'épuisement rapide des réserves de noradrénaline, qui est un messenger de l'attention, de la performance et du plaisir. C'est la raison pour laquelle des stress répétés peuvent conduire à des états dépressifs, de nombreuses dépressions étant caractérisées précisément par un déficit de noradrénaline.

Pour contrer cette cascade d'événements néfastes, disent les médecins, il faudrait éviter l'épuisement de la noradrénaline dans le cerveau. Or, la noradrénaline est précisément fabriquée à partir de l'acide aminé tyrosine, d'où l'idée de proposer une supplémentation en cet acide aminé.

Chez l'animal soumis à un stress (chocs électriques), des suppléments de tyrosine préviennent l'épuisement de la noradrénaline dans plusieurs régions du cerveau et freinent l'afflux de cortisol ⁵⁰.

Des mécanismes identiques existent chez l'homme. Par exemple, lorsqu'on soumet expérimentalement des hommes au froid et au manque d'oxygène, des suppléments de tyrosine réduisent les maux de tête, la tension et la

fatigue et limitent la baisse de la vigilance, de la mémorisation, du temps de réaction et des capacités mentales ⁵¹.

Des chercheurs ont aussi testé les effets de la tyrosine sur un groupe de jeunes soldats soumis à un entraînement particulièrement stressant. Les soldats ont été répartis en deux groupes: ceux du premier groupe devaient consommer 5 fois par jour une boisson contenant 2 grammes de tyrosine tandis que ceux du second groupe recevaient une boisson leur apportant la même quantité de calories mais dépourvue de tyrosine. Résultat: la supplémentation en tyrosine a permis de diminuer le niveau de stress des soldats qui ont également vu leur pression sanguine baisser et se sont révélés moins sensibles à la fatigue ⁵².

Prises collectivement, les études ne permettent pas de dire que la tyrosine améliore les performances en situation de stress, sauf si ces performances font appel aux fonctions cognitives comme l'attention, la vigilance, la rapidité de réaction.

La tyrosine apparaît donc surtout intéressante en prévision des situations de stress où les besoins cognitifs sont élevés ⁵³.

La tyrosine serait aussi intéressante pour prévenir ou inverser les troubles de l'humeur liés au stress. Dans une étude, des suppléments ont amélioré l'humeur de personnes résidant dans un environnement très défavorable (en Antarctique en hiver) ⁵⁴. D'autres travaux ont rapporté des résultats similaires ⁵⁵. La tyrosine pourrait donc être bénéfique pour l'humeur, mais seulement dans des situations stressantes.

Les doses utilisées dans les études vont de 500 à 1 000 mg par jour (à distance des repas). La tyrosine est en vente libre, mais il est conseillé de prendre un avis médical avant de prendre des suppléments.

La théanine (L-théanine)

Cette substance présente dans le thé augmente naturellement le niveau du messager chimique GABA dans le cerveau, un neurotransmetteur calmant. La L-théanine aurait des effets apaisants, antistress et anxiolytiques ⁵⁶.

Les doses utilisées dans les études vont de 100 à 300 mg par jour.

CHAPITRE 11

Améliorer son sommeil

En 1964, Randy Gardner, un lycéen californien de 17 ans originaire de San Diego, a établi le record du monde de la privation de sommeil en restant éveillé plus de 264 heures, soit 11 jours et 25 minutes. L'expérience s'inscrivait dans un projet personnel de classe de sciences. À l'époque, le record était détenu par un D.J. de Honolulu (Hawaï) nommé Tom Rounds, qui avait tenu un peu moins de 11 jours.

Randy a été assisté par son camarade de classe Bruce McAllister qui a consigné l'ensemble des événements ayant émaillé ces onze jours de privation volontaire.

Quelques jours après le début de l'expérience, les capacités sensorielles de Randy – odorat, goût, ouïe – ont commencé à être affectées. Par sécurité, il a alors été fait appel au Dr William Dement, un spécialiste du sommeil de l'université de Stanford, qui a supervisé la fin de l'expérience.

L'état de Gardner a pourtant continué de se dégrader. Le onzième jour, il lui a été demandé de faire une série de soustractions par sept, mais il s'est brusquement arrêté à mi-chemin. Lorsqu'on lui a demandé pourquoi, il a répondu qu'il avait oublié ce qu'il faisait. À l'issue des onze jours de cette tentative, Randy souffrait de troubles de l'humeur, de la concentration et de la mémoire, et même de paranoïa et d'hallucinations.

Lorsque tout a été terminé, Randy a dormi 14 heures et 40 minutes. Il s'est réveillé à 20 h 40 le même jour et ne s'est rendormi qu'à 19 h 30 le lendemain, où il a encore dormi dix heures et demie. Selon le Dr William Dement, Gardner s'est finalement remis totalement de sa privation

prolongée de sommeil. Aucun effet psychologique ou physique à long terme n'a été observé ⁵⁷.

L'expérience menée par Randy Gardner a inspiré un grand nombre de recherches sur les effets de la privation de sommeil sur l'équilibre émotionnel et physique. Toutes nous disent que le manque de sommeil affecte la mémoire, la vigilance, les tâches cognitives et les performances physiques. Prolongé, il pourrait conduire à la dépression. C'est un sujet de préoccupation dans les secteurs où le sommeil est parfois une denrée rare: corps médical hospitalier, pilotes de ligne et équipages militaires.

Certaines études explorent la privation totale de sommeil aiguë: on ne ferme pas l'œil pendant les 24 heures qui suivent le réveil et, dans certaines études, jusqu'à 126 heures. D'autres étudient la privation partielle, par exemple une seule nuit de sommeil réduit. D'autres encore portent sur la privation de sommeil chronique partielle, soit plusieurs nuits de sommeil réduit; elles durent généralement 2 à 14 jours et tentent de modéliser les effets physiologiques d'un sommeil chroniquement insuffisant.

Quel qu'en soit le protocole, la plupart de ces études ont un point commun: elles montrent que le système immunitaire est anormalement mis en action par la privation de sommeil: augmentation de certains globules blancs, accompagnée, le plus souvent, d'une élévation des cytokines proinflammatoires tels que l'IL-1-bêta, l'IL-6 et le TNF-alpha et d'un marqueur comme la CRP (lire encadré page suivante) ⁵⁸.

La plupart des études montrent que le système immunitaire est anormalement mis en action par la privation de sommeil.

Comment le manque de sommeil favorise l'inflammation

Pendant un sommeil normal, la pression artérielle chute pour atteindre son point le plus bas de la journée. Les études trouvent que la privation de sommeil s'accompagne au contraire d'une augmentation de la pression artérielle et du nombre de molécules d'adhésion cellulaire, qui sont des facteurs de coagulation produits par les parois des vaisseaux lorsqu'elles sont stimulées ⁵⁹. Ces changements seraient perçus comme indésirables par le système immunitaire qui réagirait avec son arsenal habituel: la production de médiateurs inflammatoires, tels que l'IL-6. Le stress associé au manque de sommeil jouerait aussi un rôle: il est lié à une augmentation de deux neurotransmetteurs, la noradrénaline et l'adrénaline, qui, expérimentalement, stimulent la production d'IL-6 et de TNF-alpha ^{60, 61}. Ces résultats suggèrent que la privation du sommeil peut avoir des conséquences sur l'inflammation plus marquées chez les personnes hypertendues.

L'organisme considère donc le manque de sommeil comme s'il s'agissait d'une infection: une menace qui nécessite la mise en action de certains composants de l'immunité et de son bras armé qu'est l'inflammation.

Lorsque la privation de sommeil est limitée dans le temps, l'inflammation se résout de manière spontanée, même si les taux d'IL-17 et la CRP, pour ne citer que ces marqueurs de l'inflammation, peuvent rester élevés après deux nuits de sommeil normales qui suivent une nuit de privation de sommeil ^{62, 63}.

Dans le cas où la privation du sommeil se poursuit plusieurs mois ou plusieurs années, l'inflammation reste élevée. Et nous connaissons dorénavant bien déjà les conséquences d'une inflammation prolongée sur la résistance à l'insuline, le niveau des hormones qui régulent l'appétit et la prise de poids.

Par exemple, le manque de sommeil réduit la leptine, qui est une hormone de la satiété, mais il fait monter la ghréline qui déclenche la sensation de

faim. Moins de sommeil, et ce sont des envies plus intenses d'aliments riches en calories, en graisses et en sucre ⁶⁴.

On sait moins que l'inflammation peut aussi rendre perméable la barrière hémato-encéphalique, qui protège normalement le système nerveux central contre les protéines circulantes et les toxines pouvant nuire au cerveau ⁶⁵. Là réside peut-être un des liens indirects entre les troubles du sommeil, l'inflammation et les risques de maladies neurodégénératives, notamment la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, mais aussi la sclérose latérale amyotrophique ⁶⁶.

Sommeil et infections

Si vous en déduisez que le manque de sommeil, avec son cortège de cytokines inflammatoires, peut être un handicap lorsqu'on est exposé à une infection, vous voyez juste.

L'illustration la plus frappante en a été apportée par le Dr Tanja Lange et ses collègues de l'université de Lübeck en Allemagne. L'expérience a consisté à recruter deux groupes d'adultes en bonne santé et à leur injecter un matin à neuf heures un vaccin contre l'hépatite A. La seule différence entre les deux groupes, c'est que dans le premier, les personnes ont pu dormir paisiblement la nuit qui a suivi la vaccination, alors que dans le second groupe, pour les besoins de la science, elles ont dû passer une nuit blanche, sans aucune possibilité de s'assoupir avant 21 h le lendemain.

Résultats: en réponse au vaccin, quatre semaines plus tard, les volontaires qui avaient pu dormir normalement la nuit suivante ont produit deux fois plus d'anticorps que ceux qui en avaient été empêchés ⁶⁷.

Dans une autre étude de 2015, des chercheurs ont administré le virus du rhume à 164 volontaires hommes et femmes âgés de 18 à 55 ans; les participants portaient des capteurs donnant une mesure objective de leur sommeil. Les résultats montrent **que les participants qui ont dormi moins**

de 6 heures par nuit la semaine précédant l'administration du virus étaient 4,2 fois plus susceptibles d'attraper un rhume – après exposition au virus – que ceux qui dormaient plus de 7 heures par nuit ⁶⁸.

Combien de temps dormir?

Pour faire apparaître des effets indésirables, les expériences conduites en laboratoire ou en hôpital sur la privation de sommeil sont parfois extrêmes: nuit blanche, ou sommeil réduit à 4 ou 5 heures par nuit pendant plusieurs jours.

Mais à partir de combien d'heures de sommeil est-on à l'abri de ces phénomènes inflammatoires et de leurs conséquences?

Les spécialistes considèrent qu'un adulte a besoin de sept à neuf heures de sommeil. Cette fourchette «optimale» vient d'un autre type de recherches: des études épidémiologiques dans lesquelles on a essayé d'associer la durée du sommeil rapportée par des personnes comme vous et moi à leur état de santé. Rappelons que ces études d'observation ne permettent généralement pas de tirer une conclusion de cause à effet, mais rapportent une simple association.

Dans une revue systématique et méta-analyse d'études prospectives, qui portait sur 16 études, les hommes et les femmes qui dormaient moins de sept heures avaient un risque de mortalité augmenté d'environ 10% par rapport à celles et ceux dormant sept à neuf heures. Les personnes qui dormaient plus de neuf heures avaient, elles, des risques de mortalité totale, cardio-vasculaire et par cancers, plus élevés que celles dormant sept à neuf heures ⁶⁹. Une autre méta-analyse a rapporté un risque de mortalité accru de 12%.

Qu'il s'agisse de 10% ou de 12% de risque de mortalité en plus, ces chiffres restent modestes pour des études épidémiologiques, et ils sont probablement exagérés dans la mesure où ce type d'observation comporte

des biais, à savoir que certaines personnes dorment peu parce qu'elles ont déjà des problèmes de santé (et pas l'inverse).



Faut-il dormir sept heures au minimum?

En s'appuyant sur cette fenêtre de sept à neuf heures par nuit, les spécialistes nous disent que nos ancêtres dormaient plus que nous. Au début du XX^e siècle, on a accusé la lumière électrique d'avoir écourté la durée de sommeil; plus récemment, les ordinateurs, les smartphones et la lumière bleue. Depuis un siècle, le message récurrent est que la vie moderne détruit nos habitudes de sommeil et que la règle de «sept heures» de sommeil par nuit ne doit pas être transgressée. Elle est certes commode à retenir, mais peut-être pas si fiable que ça.

Des chercheurs de l'université de Californie à Los Angeles ont récemment battu cette idée en brèche. Ils ont passé plusieurs années à recueillir des informations sur les habitudes de sommeil des tribus modernes de chasseurs-cueilleurs «des temps modernes»: les Hadzas de Namibie, les Sans de Tanzanie; ils ont aussi suivi les Tsimanes de Bolivie, qui ont une petite activité agricole.

Parce qu'il reflète celui de nos ancêtres préhistoriques, le mode de vie des chasseurs-cueilleurs nous donne des indications précieuses sur ce qui pourrait être considéré comme une norme physiologique, en matière de rythmes biologiques, mais aussi de comportements alimentaires et d'activité physique, comme je l'ai écrit dans *Le Régime préhistorique*.

Les résultats, mesurés avec des appareils individuels sophistiqués, montrent que ces populations pratiquent assez peu la sieste (plus en été qu'en hiver), s'endorment 2 à 3 heures après le coucher du soleil et dorment en moyenne 6 h 30, soit une durée proche de celle relevée en Occident, voire inférieure [70](#).

Ces résultats sont actuellement débattus, d'autres chercheurs ayant relevé des durées de sommeil plus élevées dans d'autres groupes primitifs. Mais ils nous donnent des indications sur la conduite à tenir pour combattre les troubles du sommeil. Pour commencer, l'insomnie est quasi inconnue des populations étudiées. Ni les Sans ni les Tsimanes n'ont même de mot pour désigner ce trouble.

Même si leur sommeil peut être agité, s'ils bougent pendant la nuit (peut-être en rêvant d'une antilope bien grasse), ces chasseurs-cueilleurs dorment d'une traite, contrairement à ce qui a pu être constaté lors des reconstitutions du sommeil de nos aïeux européens, qui comportait deux phases, séparées par une période d'une ou deux heures.

Les chasseurs-cueilleurs s'endorment lorsque la température baisse et se réveillent lorsqu'elle est à son point le plus bas. La température est probablement un signal très fort, intégré dans les systèmes de régulation du

sommeil par le cerveau et que nous avons perdu, avec nos habitations bien isolées et chauffées. Ces chasseurs-cueilleurs se réveillent pratiquement à la même heure chaque jour, toujours avant le lever du soleil, en contraste frappant avec les Occidentaux qui se réveillent généralement quand il fait déjà clair. Le plus fort de leur exposition à la lumière se situe vers 9 heures.

«Dormir avec une température basse, se lever à la même heure chaque jour et s'exposer à beaucoup de lumière le matin, peuvent être la clé d'un bon sommeil», commente Shawn Stevenson qui a écrit le livre *14 jours pour bien dormir*.

Moins que la durée totale du sommeil, sauf si elle est réellement courte (5 heures ou moins par nuit), **il faudrait se focaliser sur la qualité du sommeil**. D'ailleurs le système immunitaire semble lui aussi faire la différence entre sommeil de bonne qualité et sommeil médiocre, certains médiateurs favorables étant sécrétés pendant les phases de sommeil profond. Un sommeil perturbé affecte l'immunité et l'inflammation, avec des conséquences potentiellement sérieuses sur le risque cardio-vasculaire (lire encadré) ⁷¹.

Mauvais sommeil, mauvaises artères

«Nous avons découvert que le sommeil fragmenté est associé à une inflammation chronique dans la circulation sanguine – qui, à son tour, est liée à des quantités plus élevées de plaques dans les artères coronaires», tel est le commentaire du Pr Matthew Walker, de l'université de Californie à Berkeley à la suite de la publication le 4 juin 2020 de l'étude qu'il a cosignée. Les facteurs de risque connus de maladie cardio-vasculaire sont la mauvaise alimentation, le manque d'exercice, l'obésité, l'hypertension artérielle et le tabagisme. Il faut peut-être leur ajouter dorénavant le sommeil de mauvaise qualité.

En analysant les paramètres de santé de plus de 1 600 adultes d'âge moyen et plus, les chercheurs ont trouvé un lien entre un sommeil perturbé et des concentrations plus élevées de facteurs inflammatoires

dans la circulation, notamment, de globules blancs appelés monocytes et neutrophiles, qui sont des acteurs clés de l'athérosclérose, selon les chercheurs.

Il s'agit d'une étude d'observation, ne permettant pas de déduire un lien de cause à effet. Mais chez la souris, les perturbations du sommeil conduisent aussi à des niveaux plus élevés de facteurs inflammatoires dans la circulation, lesquels sont impliqués dans l'athérosclérose.

Comment mieux dormir

Pour être fonctionnel en journée et ne pas déclencher son immunité, un adulte en bonne santé devrait probablement dormir entre 6 heures et demie et 8 heures et demie chaque nuit.

Si vos problèmes de sommeil sont chroniques, vous devriez en parler à votre médecin. De nombreux problèmes de santé peuvent avoir une influence sur le sommeil, comme les troubles de la respiration, l'apnée du sommeil ou les déséquilibres hormonaux (voir tableau ci-dessous). Après 50 ans, l'augmentation du volume de la prostate chez l'homme, la ménopause et ses désagréments chez la femme, peuvent nuire sérieusement à la qualité du sommeil en provoquant des réveils fréquents, mais des solutions existent: traitement hormonal substitutif pour les femmes qui n'ont pas de facteur de risque de cancer, traitements médicamenteux (alphabloquants par exemple), voire chirurgie, pour les hommes.

Quelques causes d'insomnie secondaire

- Anxiété
- Asthme
- Maladie pulmonaire obstructive chronique
- Insuffisance cardiaque

- Dépression
- Fibromyalgie
- Reflux gastro-œsophagien
- Hyperthyroïdie
- Certains médicaments et aliments (voir tableau ci-contre)
- Ménopause
- Apnée du sommeil
- Douleurs (arthrose, etc.)
- Mouvement périodique des membres
- Prurit
- Syndrome des jambes sans repos
- Polyurie nocturne
- Hypertrophie de la prostate
- Incontinence urinaire
- Par ailleurs, l'alcool, la prise de médicaments peuvent affecter le sommeil.

Quelques substances pouvant perturber le sommeil

- Alcool
- Antidépresseurs (par exemple, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, le bupropion)
- Bêtabloquants
- Caféine
- Médicaments de chimiothérapie

- Anti-ulcéreux (cimétidine)
- Diurétiques
- Drogues illicites
- Hormones thyroïdiennes
- Nicotine
- Phénytoïne
- Pseudoéphédrine
- Stéroïdes
- Laxatifs stimulants
- Théophylline

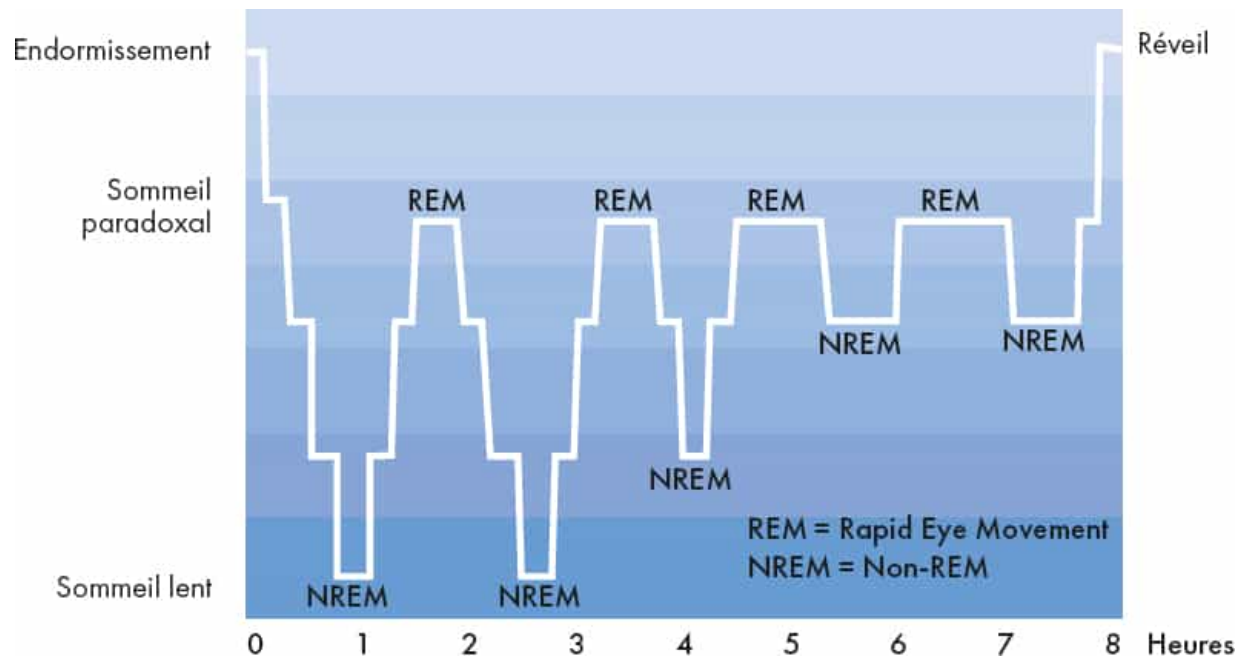
Mais la durée totale du sommeil, on l'a vu, ne dit pas toute l'histoire. Vous allez comprendre pourquoi, et comment il est possible d'améliorer la qualité de votre sommeil en composant le dernier repas de la journée.

Comment le repas du soir influe sur le sommeil lent

Nous passons environ un tiers de notre vie à dormir. Au cours de la nuit, quatre à cinq cycles de 90 à 100 minutes se succèdent.

Chaque cycle se décompose en deux phases qui alternent: le sommeil lent (ou *non rapid eye movement* — NREM) et le sommeil paradoxal (ou REM). [voir figure ci-dessous]

Les cycles du sommeil



Au début de la nuit, le sommeil lent prédomine. L'endormissement se fait progressivement, la fréquence cardiaque et la température corporelle diminuent au fur et à mesure que les minutes passent, les muscles se relâchent. La respiration devient profonde et régulière, la personne qui dort est immobile, son cerveau émet des ondes lentes d'où le nom de cette phase du sommeil qui dure 80 à 90 minutes en moyenne. C'est au cours de cette phase que l'hormone de croissance et la prolactine, une autre hormone, sont sécrétées.

Au sommeil lent NREM succède le sommeil paradoxal REM qui se caractérise par une activité cérébrale proche de l'éveil, des mouvements rapides des yeux, une irrégularité cardiorespiratoire et une atonie des muscles squelettiques. C'est au cours de cette phase que l'on rêve. Elle dure en moyenne 20 minutes et prédomine surtout en fin de nuit. Le sommeil REM est notamment important pour la mémoire ⁷².

Mais penchons-nous sur le sommeil NREM. Les phases profondes de ce sommeil sont appelées **sommeil à ondes lentes ou SWS** (*slow wave sleep*). Le sommeil SWS a une fonction de restauration des capacités de l'organisme ⁷³ et de consolidation de la mémoire ⁷⁴. Même si vous dormez

vos sept à huit heures de sommeil par nuit, mais que vos phases SWS sont perturbées, vous risquez de voir les fonctions hormonales bousculées et de développer peu à peu une résistance à l'insuline, une prise de poids, voire un diabète ⁷⁵.

Or il existe un lien entre ce que vous mangez et la qualité du sommeil SWS (et bien sûr la santé métabolique).

Si vous faites un repas très glucidique le soir (pizza, pâtes, riz, aliments sucrés), avec peu de protéines et de graisses, cela peut faire venir le sommeil plus vite car ce type de repas augmente le niveau de tryptophane disponible pour le cerveau; ce tryptophane est alors transformé en sérotonine, un messenger chimique du cerveau apaisant, qui favorise le sommeil (lire encadré ci-dessous).

Comment les glucides favorisent la venue du sommeil

Après un repas riche en glucides, la glycémie s'élève, ce qui entraîne la sécrétion d'insuline. Celle-ci fait passer dans les cellules musculaires les acides aminés (composants des protéines) alors en circulation, à l'exception de l'un d'eux, le tryptophane: étant peu sensible à l'insuline, il reste dans le sang.

Une partie de ce tryptophane atteint la barrière hémato-encéphalique par les capillaires cérébraux où il est pris en charge par un transporteur spécifique, puis transformé dans les neurones en sérotonine.

Il y a un prix à payer à la venue rapide du sommeil après un dîner riche en glucides: la diminution de la durée du sommeil profond SWS, au moins pendant le premier cycle de sommeil ⁷⁶ et peut-être pendant toute la nuit ⁷⁷.

Ce premier sommeil SWS n'est pas anodin. Plus cette phase du premier cycle de 90 minutes est prolongée, plus on se sent en forme le lendemain, et plus on a la sensation d'avoir bien dormi ⁷⁸.

Ce n'est pas tout. **La durée du premier sommeil SWS influence aussi la santé métabolique.** En effet, c'est à ce moment que votre corps sécrète de l'**hormone de croissance** ⁷⁹, une hormone qui aide à brûler les graisses.

Un sommeil SWS écourté entraîne une diminution de la sécrétion d'hormone de croissance, ce qui favorise l'augmentation de la graisse abdominale viscérale, la résistance à l'insuline, le risque cardio-vasculaire ⁸⁰. Ajoutez à cela qu'une glycémie élevée fait baisser l'hormone de croissance et vous voyez pourquoi la composition du repas du soir a son importance.

Les études montrent que le sommeil SWS est plus long lorsque le dîner est pauvre en glucides et plus riche en graisses ⁸¹.

Il est possible que l'oxydation des glucides (leur transformation en énergie), qui suit un repas riche en glucides, supprime ou inhibe le sommeil SWS, et que ce sommeil SWS soit au contraire favorisé par l'oxydation des graisses qui suit un jeûne, ou par un repas pauvre en glucides. Par quel mécanisme l'oxydation des graisses augmenterait-elle le sommeil NREM/SWS? Probablement via l'élévation de la concentration de corps cétoniques (acétoacétate, bêta-hydroxybutyrate), qu'on observe d'ailleurs à la fois dans le jeûne et avec des régimes alimentaires riches en graisses, pauvres en glucides (cétogènes).

À quelle heure manger?

L'idéal est de dîner tôt. D'abord parce que cela permet d'augmenter la durée de la période qui sépare le dîner du petit déjeuner, ce qui est bon pour l'autophagie et la mitophagie, donc la santé métabolique et les mitochondries. Ensuite, pour des raisons qui tiennent à l'évolution de la glycémie.

Dans une étude, on a comparé les effets d'un repas pris à 19 h à ceux d'un même repas pris à 22 h 30 ⁸². La glycémie s'est élevée après les deux repas mais son augmentation après le repas de fin de soirée a été décalée vers la fin de la nuit et **son pic a été observé pendant le sommeil**, ce qui n'est pas souhaitable dans la mesure où cette énergie est peu dépensée donc plus facilement stockée sous forme de graisses. Ce phénomène s'explique par le fait que la sensibilité à l'insuline diminue pendant la nuit ⁸³.

Après un dîner tardif, le sang est donc plus chargé de glucose pendant la nuit qu'après un dîner avalé plus tôt.

Mais **observez ce qui s'est passé le lendemain, après le petit déjeuner**: lorsque le dîner avait été pris à 22 h 30, la glycémie est restée plus élevée dans les cinq heures qui ont suivi ce premier repas de la journée, que lorsque le dîner avait été consommé à 19 h.

En conséquence, **la concentration moyenne de glucose dans le sang pendant la matinée (entre 6 h et midi) est nettement influencée par l'heure du dîner**.

Pour résumer, plus on mange tard le soir, plus la glycémie est élevée au cours du sommeil, puis en matinée après le petit déjeuner, et par conséquent au cours des 24 heures qui suivent le dîner.

Conclusion: sur la base des expériences conduites à ce jour, un dîner peu glucidique, pris tôt en soirée, est préférable. Il devrait aussi être riche en végétaux (non-féculents), en fibres, et avec une majorité de graisses polyinsaturées plutôt que saturées ⁸⁴. Si vous dînez tard, mangez léger, en limitant les glucides et/ou les aliments à index glycémique élevé, et envisagez de sauter le petit déjeuner.

Faciliter l'endormissement

Les thérapies cognitives comportementales (TCC)

Ces thérapies sont conçues pour éduquer le patient à «la pratique» d'un sommeil normal. **Ces thérapies comportementales apparaissent aussi efficaces que les somnifères**, avec des résultats qui durent plus longtemps, et sans les effets secondaires des médicaments ⁸⁵. Elles donnent de bons résultats chez 2 patients sur 3. Si les patients appliquent strictement les consignes qui leur sont données, ils voient leur sommeil s'améliorer en 3 semaines à 1 mois et réduisent leur consommation de somnifères.

Les TCC sont administrées par des spécialistes du sommeil, le plus souvent en 4 à 8 séances, mais elles peuvent être aussi auto-administrées. Elles aident le patient à comprendre les mécanismes du sommeil et à déterminer les mauvaises stratégies qu'il a mises en place. Puis le thérapeute aide le patient à les corriger pour qu'il retrouve le sommeil.

L'une des «mauvaises» stratégies les plus répandues chez les insomniaques, c'est la recherche de plus de sommeil. Pour cela, ils choisissent de se coucher plus tôt alors même qu'ils ne sont pas fatigués, dans le but de dormir plus. Certains vont donc passer 12 heures allongés dans leur lit mais ne vont pas dormir plus de 4 heures, ce qui aggrave souvent leur insomnie. Le thérapeute réapprend au patient à ne se coucher que quand il est somnolent. L'organisme interprète alors le fait de se mettre au lit comme un signal de sommeil, qui va provoquer l'endormissement. Les insomniaques qui se mettent au lit sans être fatigués se coupent de ce signal et auront d'autant plus de mal à trouver le sommeil.

Les techniques de relaxation

Les thérapies de relaxation sont basées sur le principe que les patients souffrant d'insomnie affichent des niveaux élevés d'éveil physiologique et cognitif tout au long de la journée et de la nuit (voir encadré [page 146](#)). Les thérapies relaxantes visent à désactiver cette hypervigilance. Le tableau ci-dessous présente une liste des techniques de relaxation. La plupart des thérapies peuvent être autoadministrées par les patients après un conseil thérapeutique initial. Elles doivent être utilisées plusieurs semaines au moins ⁸⁶.

Thérapies de relaxation efficaces contre les insomnies

Technique	Commentaires
Training autogène	Il s'agit d'une technique de relaxation profonde proche de l'autohypnose. La méthode consiste à se détendre en évoquant des sensations de pesanteur et de chaleur dans différentes parties du corps. Les exercices vont de 5 à 30 minutes par jour. Peut être initié très rapidement.
Biofeedback	Il s'agit d'un ensemble de techniques dont l'objectif est de donner au patient le contrôle sur son propre corps, via des signaux physiologiques, de façon à prévenir ou à traiter les conséquences du stress ou des problèmes de santé. Nécessite un apprentissage avec des appareils.
Hypnose ericksonienne	Il s'agit d'un état de profonde relaxation, pendant lequel le patient va pouvoir s'exprimer librement et laisser l'hypnothérapeute accéder à l'inconscient pour initier un changement et l'amener à trouver lui-même les solutions à ses problèmes. Nécessite un thérapeute ou l'apprentissage de l'autohypnose.
Visualisation	Technique de visualisation en mettant l'accent sur les images agréables ou neutres. Reproduire une image mentalement, visualiser un paysage paisible... Demande de l'entraînement.
Méditation concentrative	Fixer son attention sur un objet, un mot, un son, une prière... Demande beaucoup d'entraînement.
Méditation de pleine conscience	Cette forme de méditation, aussi appelée mindfulness consiste à s'observer et observer de façon délibérée, au moment voulu et sans porter de jugement, le moment présent. Nécessite un apprentissage.
Cohérence cardiaque	On respire et inspire 6 fois par minute, pendant 5 minutes, 3 fois par jour. Peut être pratiqué avec un minimum d'entraînement.
Relaxation	L'attention est centrée sur un groupe musculaire, qui

musculaire progressive	est mis en tension au signal du thérapeute. On maintient la contraction pendant 5 secondes, puis on relâche 15 à 30 secondes. On se fixe sur la sensation de relaxation avant de passer à un autre groupe musculaire. La progression va généralement des pieds aux muscles faciaux. Demande un peu d'entraînement.
------------------------	--

La mélatonine (N-acétyl-5 méthoxytryptamine)

Cette hormone est sécrétée par une petite structure du cerveau, la glande pinéale. La plupart des études montrent que, chez les insomniaques, l'administration de mélatonine réduit la période de veille avant l'apparition du sommeil et/ou augmente le temps de sommeil. Elle diminue aussi le temps d'éveil au cours de la nuit. Cependant, les effets les plus nets sont obtenus chez les personnes âgées, en particulier lorsque leur taux naturel de mélatonine est bas; en effet, le niveau de cette hormone baisse régulièrement avec l'âge.

Il n'est pas nécessaire d'absorber des doses importantes pour constater une amélioration de la qualité du sommeil: celle-ci interviendrait dès 0,3 mg/j et peut-être même 0,1 mg, selon le Dr Richard Wurtman, du Massachusetts Institute of Technology, à Cambridge, l'un des meilleurs spécialistes mondiaux. Les doses les plus efficaces pour dormir (chez les personnes réceptives) se situent probablement entre 0,1 et 0,5 mg/j. L'heure d'administration aurait aussi son importance. Une étude ne trouve pas d'effet bénéfique lorsque la mélatonine est prise tard (23 h 30). En revanche, lorsqu'elle est absorbée en début de soirée, c'est-à-dire avant que l'organisme ne commence à la sécréter, elle paraît aussi efficace qu'un somnifère.

Le zinc

Le zinc est un régulateur de l'activité des cellules nerveuses. Il a aussi des propriétés antidépressives probablement parce qu'il agit comme antagoniste des récepteurs excitatifs des cellules nerveuses (glutamate/N-méthyl-D-aspartate) impliqués dans les troubles dépressifs ⁸⁷. Ceci pourrait le rendre

intéressant dans les troubles du sommeil liés aux états dépressifs (difficultés d'endormissement, réveils précoces). Par ailleurs – et comme le magnésium —, il intervient dans la synthèse de la mélatonine.

Pour toutes ces raisons, la recherche a exploré le lien entre statut en zinc et sommeil. Chez l'animal, les suppléments de zinc ont des effets puissants sur le sommeil ⁸⁸.

En 2009, une étude portant sur 890 Chinois en bonne santé a trouvé que par rapport aux petits dormeurs (moins de 7 h) et aux gros dormeurs (plus de 9 h), les personnes qui dormaient 7 à 9 h par nuit avaient la concentration la plus élevée de zinc dans le sérum. Dans une autre étude transversale, la teneur en zinc et cuivre a été mesurée dans le sérum et les cheveux de 126 femmes coréennes adultes. Les femmes dont le ratio zinc/cuivre était le plus élevé avaient une durée de sommeil jugée optimale.

Une étude sur 5 587 Américains a identifié plusieurs vitamines et minéraux, dont le zinc (ainsi que le magnésium, le sélénium, les vitamines B1 et B9, les caroténoïdes lycopène, lutéine et zéaxanthine), dont l'apport alimentaire était faible chez les personnes dormant peu (moins de 5 h) ⁸⁹. Les petits dormeurs, au passage, consommaient peu de vitamine C, ce qui est une observation assez amusante quand on considère la croyance populaire selon laquelle la vitamine C empêcherait de dormir (des études chez l'animal montrent que ce n'est pas le cas).

Ces études d'observation permettent d'avancer des hypothèses, mais pas de tirer des conclusions de cause à effet sur les effets du zinc sur le sommeil. Quelques études d'intervention permettent d'en savoir (un petit peu) plus.

Des suppléments de zinc donnés pendant 12 mois à des nourrissons souffrant de malnutrition leur ont permis de dormir 1 heure et 18 minutes de plus la nuit et 1 heure et 42 minutes de plus au total par jour que ceux recevant un placebo ⁹⁰.

Dans un autre essai clinique en double aveugle contrôlé par placebo, les auteurs ont évalué l'effet d'une triple supplémentation en mélatonine (5 mg), magnésium (225 mg) et zinc (11,25 mg) donnée une heure avant le coucher à 43 résidents insomniaques d'un établissement de soins de longue durée. L'essai a duré 60 jours. Les patients qui ont reçu ce supplément minéral ont enregistré une amélioration remarquable de la qualité de leur sommeil alors que les patients qui ont pris le placebo n'ont connu aucune amélioration ⁹¹.

Enfin, un essai contrôlé randomisé a été conduit récemment sur 120 personnes en bonne santé. Il a comparé une supplémentation quotidienne en zinc provenant de sources naturelles (huîtres riches en zinc et extraits de levure contenant du zinc) à un placebo pendant trois mois. Par rapport au placebo, le supplément de zinc a entraîné une amélioration significative, qu'il s'agisse de la venue du sommeil ou de sa qualité ⁹².

Doses généralement pratiquées: 10 à 15 mg/j.

Le magnésium

Dans les études d'observation, un déficit en magnésium est associé à des troubles du sommeil, de la même manière que les personnes qui se plaignent d'un sommeil de mauvaise qualité ont souvent des taux faibles de magnésium. Sur la base d'études expérimentales, le taux de magnésium ou l'apport en magnésium pourraient être importants pour récupérer après une privation de sommeil ⁹³. Le magnésium pourrait réduire les somnolences en journée, au moins chez la femme ⁹⁴.

Le magnésium est un relaxant musculaire, qui a aussi des effets positifs sur l'humeur ⁹⁵. Il favorise la synthèse de mélatonine ⁹⁶. La dérégulation des rythmes circadiens, le stress, et même le bruit font éliminer du magnésium, ce qui entraîne un déficit.

Les études d'intervention, dans lesquelles on a donné un supplément de magnésium ont généralement donné des résultats positifs. Beaucoup ont été conduites chez des personnes âgées.

Dans une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo, 46 personnes âgées de plus de 65 ans ont reçu pendant 8 semaines 414 mg d'oxyde de magnésium par jour ou un placebo.

Les consommateurs de magnésium ont rapporté une **amélioration significative des paramètres liés au sommeil, tandis que leur taux de mélatonine a augmenté, et celui de cortisol a baissé**⁹⁷.

Doses généralement pratiquées: les doses utilisées dans les études vont de 300 à 600 mg/j.

Magnésium et mélatonine contre les insomnies

L'association magnésium-mélatonine pourrait être bénéfique si l'on en croit les résultats d'études récentes.

Une étude randomisée et contrôlée a porté pendant trois mois sur 60 patients souffrant d'insomnie. Trente d'entre eux ont reçu une fois par jour, 1 heure avant le sommeil un complexe associant magnésium (175 mg d'oxyde de magnésium liposomal), mélatonine (1 mg), vitamines B (10 mg de vitamine B6, 16 µg de vitamine B12, 600 µg d'extrafolate-S – une forme de vitamine B9). Par rapport au groupe contrôle, le supplément a eu un effet bénéfique contre les insomnies (mais l'étude n'a semble-t-il pas utilisé de placebo).

Dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo, les chercheurs ont testé un supplément de magnésium (225 mg) associé à de la mélatonine (5 mg, une dose très élevée) et du zinc (11,25 mg) chez des résidents d'un EHPAD âgés de 70 ans et plus. Le supplément a été donné tous les jours pendant 2 mois, 1 heure avant le coucher aux

résidents souffrant d'insomnie. Ce supplément a amélioré la qualité du sommeil et la qualité de vie ⁹⁸.

La valériane (Valeriana officinalis)

La valériane est une plante herbacée; la racine est la partie active.

Des études ont trouvé que la valériane améliore le sommeil, notamment les délais d'endormissement. Dans une étude, la structure même du sommeil a été améliorée comme en témoignent les enregistrements des ondes cérébrales ⁹⁹. Cependant, d'autres études ont donné des résultats contradictoires ¹⁰⁰.

La valériane représente une aide possible (mais pas formellement établie) en cas de **troubles légers et chroniques** de qualité du sommeil, de latence du sommeil, de durée totale du sommeil et de réveil pendant la nuit. Il est nécessaire de prendre la plante pendant au moins 2 à 3 semaines avant d'en ressentir les effets.

Doses généralement pratiquées: de 300 à 600 mg d'extrait titré à 0,8% d'acide valérénique.

L'eschscholtzia (Eschscholzia californica)

L'eschscholtzia appartient à la famille du pavot. Cette plante contient de nombreux alcaloïdes. Traditionnellement employée dans les cas de nervosité s'accompagnant de troubles du sommeil et d'anxiété, elle raccourcit les délais d'endormissement. Cet emploi traditionnel est confirmé par un petit nombre d'études qui montrent un effet sédatif, inducteur de sommeil et anxiolytique ^{101, 102}.

Doses généralement pratiquées: de 600 à 1 200 mg de poudre totale des parties aériennes fleuries ou 100 à 200 mg d'extrait sec titré à 0,4 à 0,8% de californidine.

Le tryptophane (L-tryptophane) et le 5-hydroxytryptophane (5-HTP)

Le tryptophane est un acide aminé dont nous avons parlé plus haut. Une fois absorbé, le tryptophane se transforme en 5-HTP puis en sérotonine, le fameux neurotransmetteur apaisant. C'est en le prenant le soir que vous pouvez augmenter la sécrétion de sérotonine qui favorise le sommeil, mais aussi celle de mélatonine puisque la mélatonine est dérivée de la sérotonine. Quelques essais ont montré que la supplémentation en tryptophane ou en 5-HTP était efficace contre l'insomnie en particulier en améliorant la qualité du sommeil ¹⁰³.

Attention: ne pas prendre tryptophane et 5-HTP, c'est l'un ou l'autre.

Doses généralement pratiquées: tryptophane: 1 000 à 2 000 mg loin du dîner ou 5-HTP: 50 à 100 mg au moment du coucher.

Il existe des contre-indications et des effets secondaires. Comme c'est le cas pour tous les compléments alimentaires, prendre le conseil d'un professionnel de santé.

La théanine (L-théanine)

Cette substance présente dans le thé augmente naturellement le niveau de GABA dans le cerveau. On a vu que le GABA est le neurotransmetteur calmant qui conduit au sommeil. La L-théanine aurait des effets apaisants et anxiolytiques favorisant le sommeil ¹⁰⁴.

Doses généralement pratiquées: 100 à 300 mg au coucher

L'ashwagandha (Whitania somnifera)

Cette plante est traditionnellement proposée comme somnifère. Dans une étude récente de 8 semaines, randomisée et contrôlée contre placebo, un extrait de cette plante (300 mg, deux fois par jour) a entraîné une

amélioration de plusieurs paramètres du sommeil, dont le temps d'endormissement et l'efficacité du sommeil ¹⁰⁵.

Entretien avec Shawn Stevenson



«Pour bien dormir, il faut recevoir beaucoup de lumière dès le matin, et aucune pendant la nuit.»

Shawn Stevenson est spécialiste du sommeil. Dans 14 jours pour bien dormir, il partage des dizaines de conseils pour mieux dormir, fondés sur la recherche scientifique.

Shawn, que faut-il dire aux lecteurs qui ont des problèmes de sommeil?

S Ce que je préconise, en tout premier lieu, c'est un rituel, une préparation, une mise en condition pour se détendre et placer son cerveau dans des conditions favorables qui assureront un endormissement facile et un sommeil de qualité. Voici un exemple de rituel pour un coucher à 23 heures: dîner à 20 h ou 20 h 30 en famille, télévision de 21 h à 22 h avec les enfants puis brossage des dents et bain chaud, pyjama, lecture au calme dans la chambre, extinction des feux à 23 h.

Dans votre livre, vous insistez sur le respect des rythmes biologiques. L'une des choses indispensables pour bien dormir, c'est la sécrétion naturelle par votre corps de mélatonine. La mélatonine envoie un signal pour réguler le cycle veille-sommeil dans votre corps. La production et la sécrétion de mélatonine sont fortement affectées par l'exposition à la lumière. La lumière du soleil fournit le spectre de lumière naturel dont nous avons besoin pour aider à coordonner le cycle de production de mélatonine. Il faut s'efforcer de s'exposer plus à la lumière pendant la journée, et moins la nuit. C'est une formule simple et magique pour bien dormir. Les lunettes de soleil pour aller au travail le matin, ce n'est vraiment pas idéal. Une chambre trop éclairée la nuit, non plus.

Pour vous, la chambre doit même être plongée dans une obscurité totale quand on dort.

C'est un fait bien établi que nous dormons mieux dans un environnement sans lumière. Donc s'il y a des sources lumineuses dans la chambre, si la lumière du petit jour perce, votre sommeil sera perturbé. Même l'utilisation d'un masque ne sera pas efficace à 100% pour la plupart des gens. C'est dû au fait que la peau possède des récepteurs qui peuvent capter la lumière. S'il y a de la lumière dans votre chambre, votre corps la capte et envoie des messages à votre cerveau et à vos organes qui peuvent perturber votre sommeil. La meilleure solution, c'est le noir total, par exemple avec des rideaux occultants. Personnellement, c'est la seule chose qui a eu instantanément un impact bénéfique sur mon

sommeil. J'ai fait le noir dans ma chambre et n'ai jamais aussi bien dormi.

Un autre aspect méconnu, c'est la température.

Oui. Il y a un phénomène appelé thermorégulation, qui influence fortement les cycles de sommeil de votre corps. Quand il est l'heure de dormir, votre température corporelle centrale baisse pour favoriser la venue du sommeil. S'il fait trop chaud dans votre environnement, cela peut être un défi physiologique pour un sommeil réparateur. Des études ont montré que la température ambiante idéale pour dormir est d'environ 20 °C. Tout ce qui est supérieur à 23 °C ou inférieur à 12 °C rend le sommeil difficile. Mais certaines personnes peuvent avoir du mal à dormir parce que leurs extrémités sont trop froides. En effet, le flux sanguin est la principale méthode de distribution de la chaleur dans tout le corps. Si vos mains et vos pieds sont trop froids, cela peut être le signe d'une mauvaise circulation. La solution: porter une paire de chaussettes chaudes au lit ou des gants.

Que faire en cas de réveil nocturne?

Je conseille d'allumer la lumière et se replonger dans un livre. Cette technique ne doit être utilisée que pour les grandes difficultés d'endormissement. Plutôt que d'attendre inutilement dans votre lit, la lecture va calmer l'activité cérébrale et diminuer le stress, favorisant à nouveau l'endormissement. Dans ce cas, évitez la lumière trop vive.



CHAPITRE 12

Manger sain: le régime crétois à charge glycémique basse

La tradition culinaire méditerranéenne a plusieurs berceaux. La Grèce antique bien sûr, mais aussi le nord de l'ancienne Canaan (le Liban aujourd'hui), patrie des Phéniciens et accessoirement, par mon père, d'une branche méditerranéenne de mes ancêtres. Ces deux cultures, la grecque et la phénicienne, accordaient et accordent toujours une grande importance à l'alimentation et à son partage, placée sous le signe de la trilogie blé-huile d'olive-vin. Pour décrire simplement le régime méditerranéen on pourrait dire qu'il est caractéristique des habitudes alimentaires retrouvées dans les régions du pourtour méditerranéen où pousse l'olivier.

Les Phéniciens ont inventé l'alphabet, mais il ne reste presque rien de leurs écrits. On peut cependant reconstituer leur alimentation par les récits des tiers. Hormis l'huile d'olive, les Phéniciens se nourrissaient de légumes et aromates, pains et gâteaux de blé non levés, ragoût de lentilles, pois chiches et haricots, viandes (souvent salées) de mouton, bœuf, gibier, lapin, poulet, cervidés, pigeon – en ragoûts, rôtis ou grillés. Poissons et fruits de mer étaient aussi très prisés. De Byblos à Tyr et à Baalbek, on mangeait un peu de fromage et de miel. Les Phéniciens faisaient une grande consommation de fruits, en particulier olives, grenades, figues, agrumes, coings, dattes, noix. Ils buvaient du vin, le leur, qui était du reste considéré à la période antique comme le meilleur.

On connaît mieux les habitudes alimentaires des Grecs car ils ont laissé bien des témoignages écrits. On trouve mention de leurs pratiques culinaires dans les récits d'Homère et d'autres auteurs classiques. Selon Philémon de

Syracuse, pendant la période classique, on prenait généralement quatre repas par jour: un petit déjeuner léger («Akratisma»), un déjeuner («Ariston»), un dîner («Hesperisma» ou «Dosperos») et un souper («Deipnon» ou «Epidorpis»).

La nourriture qui y était consommée était proche de celle de la Phénicie.

Le petit peuple mangeait légumes et pain, huile d'olive, légumes secs, fruits, fromage, mais contrairement aux Phéniciens, la viande était occasionnelle car elle coûtait cher, tandis que le poisson était plus populaire ¹⁰⁶. Les légumes verts et les plantes sauvages étaient omniprésents. Dans ses pièces de théâtre, le dramaturge grec Antiphanes (vers 404-330 av. J.-C.) qualifie d'ailleurs les Grecs de «*mâcheurs de feuilles*» ¹⁰⁷.

Au contraire des gens du commun, les héros helléniques célébrés dans les textes homériques mangeaient surtout de la viande, accompagnée de quantités copieuses de pain et arrosée de vin, car les fruits et légumes n'étaient pas considérés comme des aliments dignes des dieux et des héros ¹⁰⁸.

Les anciens Grecs accordaient une attention particulière à la nutrition, estimant qu'une alimentation saine conditionnait la santé physique et la santé mentale. Ils pensaient qu'un régime alimentaire déséquilibré était à l'origine de maladies et la nutrition occupait une place importante dans les traitements ¹⁰⁹. Les mots célèbres de Hippocrate, père de la médecine occidentale ont traversé les siècles: «*Chacun a un médecin en lui; il suffit de l'aider dans son travail. La force de guérison naturelle en chacun de nous est la plus grande force de guérison. Notre nourriture devrait être notre médicament. Notre médecine doit être notre nourriture.*»

Nutritionniste avant l'heure, Hippocrate était aussi adepte de la frugalité et du jeûne thérapeutique car il avait observé que «*ceux qui sont constitutionnellement très gras ont plus tendance à mourir tôt que ceux qui*

sont minces» et que «lorsqu'on se nourrit au-delà des capacités de notre constitution, on tombe malade» ¹¹⁰.

La nutrition occupe aussi une place importante dans les *Dialogues* de Platon – l'un des plus grands philosophes de l'Antiquité – que ses élèves ont réunis en 43 volumes ¹¹¹.

Platon manifestait en effet un intérêt pour toutes les facettes de l'activité humaine, y compris les plus matérielles. Il y puisait des ressources pour simplifier son enseignement. Son talent d'observateur avait été aiguisé par ses voyages sur les rives de la méditerranée, se familiarisant avec les cultures égyptienne, sicilienne, phénicienne, juive et même babylonienne.

Selon Platon, un régime alimentaire doit être placé sous le signe de la simplicité et de la modération. Comme Hippocrate, il considère que l'excès conduit à la maladie. Dans l'esprit de l'école de Pythagore, qui préconisait des jeûnes pour forger l'esprit de retenue et la santé, Platon associe une alimentation peu calorique à la longévité, un concept que la science a vérifié (chez l'animal) à la fin du XX^e siècle. Il souligne à plusieurs reprises que l'obésité conduit à la maladie et il assigne au médecin le rôle de diététicien. Pour Platon, le médecin sait quels aliments sont sains et lesquels sont nocifs pour la santé. Dans la Grèce antique, outre les médecins, les entraîneurs de gymnastique (on dirait «coach» aujourd'hui) étaient également experts en diététique.

Le modèle diététique décrit par Platon, placé sous le signe de la modération et de la diversité a été adopté par les Romains, qui l'ont rendu populaire dans le sud de la France. Mais s'il est resté une référence pour la médecine du Moyen Âge et de la Renaissance, s'il a été mis en pratique à la faculté de médecine de Salerne près de Naples, haut-lieu de la nutrition européenne de l'époque, sa diffusion comme modèle alimentaire n'a pendant longtemps guère dépassé les rivages méditerranéens (lire encadré ci-dessous).

Il faudra réellement attendre les années 1950 et 1960 et l'intuition d'un chercheur américain pour que le monde occidental s'intéresse au régime

méditerranéen ou crétois.

Les Anglais, réfractaires au régime méditerranéen

En 1614 paraît en Angleterre le livre *Les Fruits, herbes et légumes d'Italie*. Écrit en italien, il est l'œuvre de Giacomo Castelvetro (1546-1616), né à Modène et sauvé à Venise de l'Inquisition par l'ambassadeur britannique, après sa conversion au protestantisme. Installé à Londres à l'issue d'un long périple dans les capitales européennes, Castelvetro était choqué par la grande quantité de viande et d'aliments sucrés consommés par les Britanniques, et par leur profond dédain pour les légumes. Son livre représente une tentative assez candide de les convertir aux saveurs et aux bienfaits d'une alimentation méditerranéenne basée sur les végétaux ¹¹². Malgré un succès d'estime, le livre ne connaîtra qu'une diffusion confidentielle. Quatre-vingt-cinq ans plus tard, nouvelle tentative avec John Evelyn, jardinier anglais, cofondateur de la Royal Society qui publie *Acetaria, discours sur les salades*, un traité encourageant lui aussi ses concitoyens à manger plus de légumes et de feuilles. Le livre y présente les méfaits de la viande, les bénéfices des végétaux et des salades et explique comment faire pousser des salades et les assaisonner. Un chapitre est même consacré à la place des légumes à feuilles dans la littérature classique et contemporaine. En dépit de ces initiatives littéraires, la cuisine anglaise restera longtemps réfractaire à la consommation de fruits et de légumes.

Ancel Keys et l'étude des Sept pays

À la fin des années 1940, l'Américain Ancel Keys (1904-2004) a avancé l'hypothèse selon laquelle l'alimentation pourrait prévenir les maladies chroniques non-transmissibles, à commencer par les maladies cardiovasculaires. Keys se fondait sur les résultats d'expériences montrant que les

graisses alimentaires pouvaient influencer le niveau de cholestérol, qui était considéré à l'époque comme le principal pourvoyeur d'infarctus et d'accidents vasculaires cérébraux.

En 1951, Keys a fait à Londres une rencontre déterminante pour la suite de sa carrière et pour la connaissance nutritionnelle moderne: celle du Pr Gino Bergami qui régnait alors sur la cardiologie napolitaine.

Alors que Keys insistait sur le fait qu'une alimentation grasse conduit à la maladie coronarienne, Bergami lui rétorqua: «*Nous n'avons pas ce problème à Naples. — Je n'en crois pas un mot*, répliqua Ancel Keys. — *Viens voir par toi-même*, lui dit Bergami.

Si bien que l'année suivante, Ancel Keys et son épouse Margaret se rendirent à Naples en voiture. Ils purent constater que la région napolitaine était largement épargnée par les maladies coronariennes, particulièrement dans la population modeste, qui suivait un régime traditionnel.

Cette même année, Ancel Keys imagina ce qui allait devenir l'étude des Sept pays. Elle visait à établir un lien entre le mode de vie et les cardiopathies ischémiques (dus à une athérosclérose) dans plusieurs pays marqués par des différences alimentaires importantes.

L'étude elle-même fut initiée en 1958. Elle allait suivre la santé et les habitudes alimentaires de 12 763 hommes d'âge moyen aux États-Unis, Pays-Bas, Japon, Italie, Yougoslavie et en Grèce, pour laquelle on différencia les îles de Crète et Corfou. L'étude a fait l'objet de plusieurs publications, principalement en 1966 ¹¹³, 1970 ¹¹⁴ et 1980 ¹¹⁵.

Malgré ses limites et les critiques qui ont accompagné et continuent d'accompagner ses résultats (lire notamment l'excellent livre de Jérémy Anso, *Santé, mensonges et (toujours) propagande*), l'étude d'Ancel Keys a montré pour la première fois que les populations méditerranéennes ont une mortalité cardio-vasculaire plus faible que celles d'Europe du Nord et d'Amérique du Nord. En effet, sur 10 000 habitants et en 10 ans, seulement

9 décès avaient été enregistrés en Crète contre plus de 400 aux États-Unis et en Finlande. Les cas de cancers y étaient également deux fois moins fréquents qu'en Italie ou au Pays-Bas.

Beurre et margarine au Nord, huile d'olive au Sud

Dès les années 1960, des différences frappantes sont observées dans les habitudes alimentaires européennes. L'étude européenne EURATOM, conduite entre 1963 et 1965, a examiné la consommation alimentaire de 3 725 familles dans 11 régions appartenant à 6 pays européens afin d'identifier les aliments couramment consommés et qui auraient pu être contaminés par des substances radioactives ¹¹⁶. Les régimes alimentaires dans les régions méditerranéennes se caractérisaient par une consommation plus élevée de légumes, fruits, produits céréaliers et poissons et une faible consommation de pommes de terre, viande, produits laitiers, œufs et sucreries. On ne consommait pas les mêmes matières grasses: plutôt beurre et margarine dans les régions du Nord, alors que dans le Sud la principale matière grasse était l'huile d'olive et que la margarine n'était pas du tout utilisée.

Depuis, un très grand nombre d'études scientifiques a trouvé que les personnes qui suivent un régime de type méditerranéen jouissent d'une plus grande longévité que les autres ^{117, 118}. Il n'y a d'ailleurs pas de limite d'âge pour en bénéficier: par rapport à celles qui ne le suivent pas, les personnes âgées de 70 à 90 ans qui ont adopté un régime méditerranéen, en association avec un mode de vie sain, ont un risque de mortalité toutes causes inférieur de moitié ¹¹⁹.

Ce régime est aussi associé à une meilleure santé métabolique et un niveau faible d'inflammation ¹²⁰. En fait, la liste des bénéfices potentiels (il s'agit surtout d'études d'observation) est impressionnante: les personnes qui suivent un régime méditerranéen ont moins de risques d'insuffisance

cardiaque, de maladies cardio-vasculaires, de cancer, d'obésité, de syndrome métabolique, de diabète, d'asthme, de maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, de stéatose hépatique non-alcoolique, de maladies inflammatoires de l'intestin, de troubles cognitifs, de maladie d'Alzheimer et de démence, de dégénérescence maculaire liée à l'âge ¹²¹.

L'étude de Lyon (Lyon Diet Heart Study) qui, elle, était une étude d'intervention, a montré que l'effet protecteur de ce type d'alimentation sur la santé cardio-vasculaire peut être maintenu jusqu'à quatre ans après le premier infarctus ¹²².

Plusieurs auteurs pensent que **les bienfaits du régime méditerranéen s'expliquent surtout par le fait qu'il diminue l'inflammation** ^{123, 124}.

Le régime méditerranéen/crétois traditionnel n'est pas un régime pauvre en graisses, puisqu'elles contribuent à hauteur de 40% aux apports caloriques. Ce n'est pas non plus un régime riche en glucides puisqu'ils représentent aussi environ 40% des apports caloriques (soit la fourchette basse des recommandations officielles françaises).

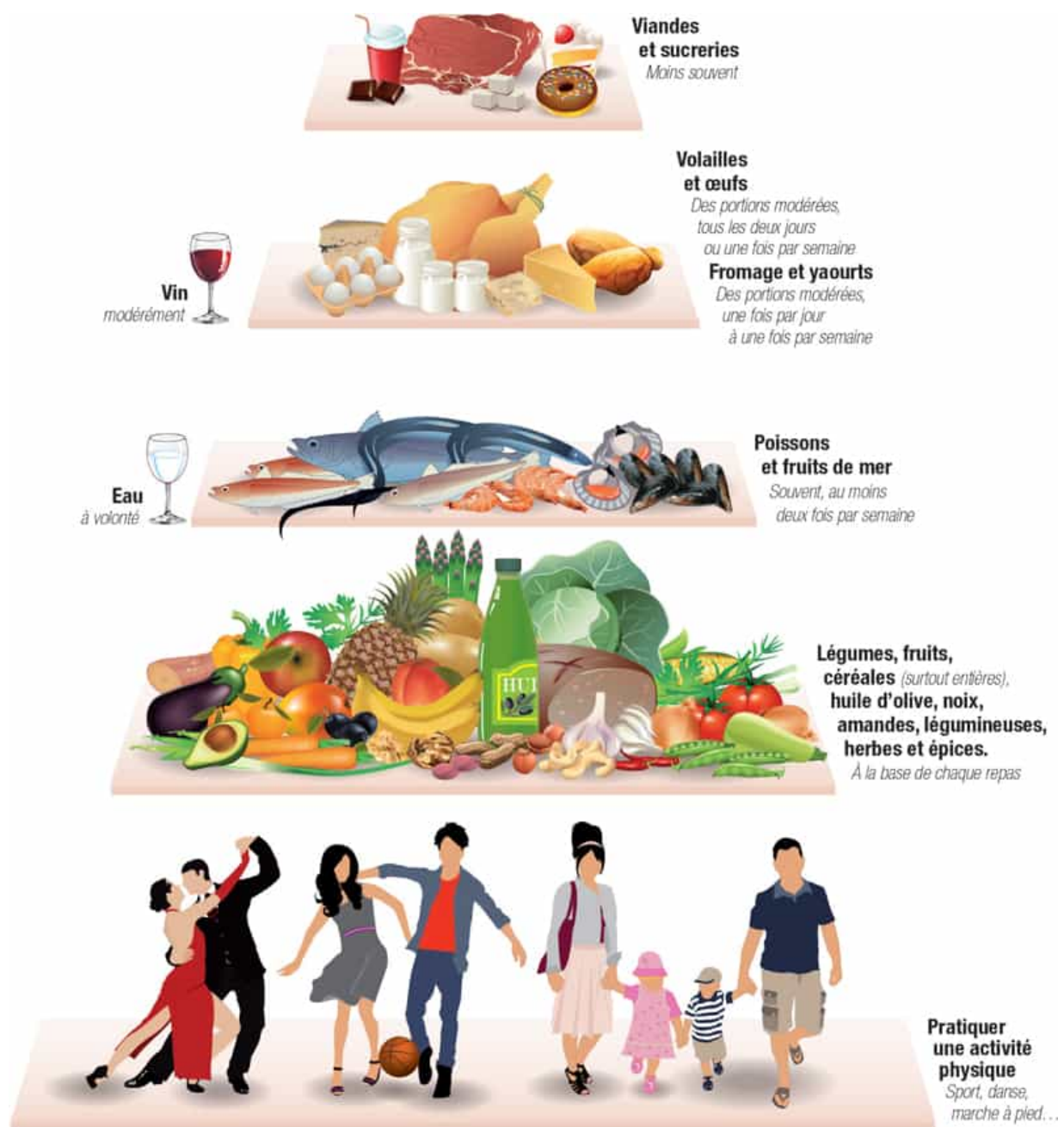
Selon une étude, un régime grec traditionnel d'environ 2 500 calories (kcal) par jour apporte environ 75 grammes de protéines, 110 grammes de graisses (dont 64 grammes de mono-insaturées), 255 grammes de glucides, près de 30 grammes de fibres, 14 grammes d'éthanol ¹²⁵.

Ce qui le rend protecteur, c'est en grande partie la qualité des aliments (voir la pyramide alimentaire du régime crétois, page ci-contre).

Pour reprendre l'exemple de l'étude des Sept pays, les graisses contribuaient dans l'est de la Finlande à 39% des calories, et 40% en

La pyramide du régime crétois

Une approche contemporaine d'une alimentation savoureuse et saine



Crète – des chiffres comparables. Mais on a répertorié 1 074 événements coronariens sérieux pour 10 000 habitants dans l’est de la Finlande et seulement 26 en Crète (rapportés au même âge). Une telle différence, disent les chercheurs, s’explique en partie par la place importante occupée par les végétaux dans l’alimentation des Crétois, leur consommation modérée de vin, ainsi que par le type de corps gras qu’ils consomment. En Finlande, ces

derniers étaient apportés par le beurre, le lait entier, le bacon, alors que dominaient l'huile d'olive et les noix sur les tables en Crète.

Il faut noter qu'à la suite des travaux d'Ansel Keys, la Finlande a édicté en 1972 des conseils nutritionnels pour modifier les habitudes alimentaires locales. La population a été encouragée à consommer du lait écrémé, à remplacer le beurre par des margarines à base d'huile de colza (oméga-3), à utiliser l'huile de colza, à manger plus de poisson, deux fois plus de fruits et trois fois plus de légumes. Entre 1972 et 1992, les maladies coronariennes ont fortement chuté dans ce pays ¹²⁶.

C'est ce régime crétois traditionnel que je vous invite à suivre pour préserver votre santé métabolique, en veillant à un point très important: la charge glycémique (CG), qui rend compte de l'influence des repas sur votre glycémie et votre sensibilité à l'insuline (lire encadré). C'est la raison pour laquelle j'utilise le terme de régime crétois à charge glycémique basse.

Pour suivre un tel régime, il faut marcher dans les pas du régime crétois traditionnel et s'en écarter lorsque la quantité des glucides est très importante et/ou que ces glucides ont un index glycémique élevé. Cela revient souvent à consommer moins de 200 grammes de glucides par jour, là où un régime crétois classique en apporte environ 250. Mais si vous avez une activité physique importante, vous pouvez aller au-delà de 200 grammes.

Ce régime ne ressemble donc pas exactement à certains autres régimes de la méditerranée, telle l'alimentation italienne traditionnelle, riche en pâtes et pain – deux éléments qui peuvent faire monter la CG.

La CG, qu'est-ce que c'est?

L'index glycémique (IG) d'un aliment nous renseigne sur la qualité de ses glucides en nous indiquant à quelle vitesse le glucose qu'il contient se retrouve dans le sang après ingestion. Mais il ne tient pas compte de

la quantité de glucides de cet aliment. Or, l'impact d'un aliment sur l'organisme dépend à la fois de son IG et de la quantité que vous avalez.

La charge glycémique (CG) prend à la fois en compte l'IG de l'aliment et la quantité de glucides que vous avalez et évalue ainsi le réel impact de cet aliment sur votre glycémie.

On la calcule ainsi:

$CG = [IG \times \text{quantité de glucides d'une portion d'aliment (g)}] / 100$
CG basse ≤ 10

CG modérée = 11-19

CG élevée ≥ 20

(Pour connaître l'IG des principaux aliments, reportez-vous au *Guide des index glycémiques*, de LaNutrition.fr publié aux éditions Thierry Souccar.)

Dans le tableau ci-dessous, vous trouverez les grandes règles nutritionnelles pour suivre un régime crétois à CG basse, illustrées dans la pyramide du régime crétois.

Le régime crétois en pratique

Aliments	Fréquence	Quantités pour 1 portion	Remarques
Boissons	Chaque jour : 1 à 1,5 L d'eau, 2 à 5 tasses de thé ou tisane, 0 à 2 verres de vin rouge (16 cL)		

Légumes	1 à 2 portions par repas	La moitié d'une grande assiette	Variez les couleurs : vert, blanc, rouge-rose, bleu-violet, jaune-orange
Légumes secs	0 à 2 portions par jour 3 à 4 portions par semaine	La moitié d'une grande assiette	Végétariens : 1 à 2 portions par repas
Fruits frais et secs	2 à 3 portions par jour	1 pomme ou 2 clémentines ou 20 grains de raisin ou 20 framboises ou 3 abricots secs	Privilégiez les fruits peu sucrés : baies, agrumes, pêche...

Produits céréaliers	0 à 6 portions par jour	1 tranche de pain au levain (seigle, multicéréales) ou ½ assiette de riz basmati cuit ou ½ assiette de pâtes <i>al dente</i> ou 2 biscuits secs	Volume à consommer selon l'activité physique Ne pas consommer de céréales seules (pâtes), les utiliser en accompagnement de légumes pour diminuer la charge glycémique
Tubercules	0 à 4 portions par semaine	½ patate douce ou ½ assiette de panais cuit, rutabaga ou topinambour	Volume à consommer selon l'activité physique Éviter les pommes de terre
Matières grasses ajoutées	2 à 4 portions par jour (environ 1 par repas)	1 cuillerée à soupe d'huile d'olive ou de colza	Choisir des huiles vierges bio

Noix et graines oléagineuses	1 à 2 portions par jour	8 noix ou 20 amandes ou 25 noisettes ou 1 cuillère à café de graines de lin moulues	Pas d'oléagineux grillés salés
Œufs	0 à 7 par semaine	1 œuf	Privilégier les œufs de poules nourries au lin (filière Bleu- Blanc-Cœur)
Produits laitiers	0 à 2 portions par jour	1 yaourt ou 40 g de fromage de brebis ou de chèvre	Privilégiez les petits producteurs bio

Poissons et produits de la mer	0 à 3 portions par semaine	6 huîtres ou 100 à 150 g de sardine, maquereau, cabillaud, truite	Pas plus de 2 portions par semaine pour les enfants, femmes enceintes et allaitantes
Viandes	0 à 3 portions par semaine	1 cuisse de poulet ou 100 à 120 g de magret de canard ou de gigot d'agneau	Privilégier les viandes blanches
Charcuteries	0 à 3 portions par semaine	1 tranche de jambon sans nitrites ou 4 tranches de saucisson	
Sucres	Moins de 5 % des calories soit moins de 25 g (femmes) à 40 g (hommes) par jour		



Quels aliments dans ma cuisine

Épicerie

Riz basmati, thaï,
sauvage, complet,
semi-complet

Farine semi-complète
ou complète d'épeautre,
de sarrasin, de kamut

Boulgour

Légumineuses sèches
ou en bocaux ou
surgelées: flageolets,
haricots blancs ou
rouges, lentilles

(corail, blondes,
vertes, brunes), petits
pois, pois chiches, tofu

Tomates en boîte

Tomates séchées en
bocal

Ratatouille en bocal

Oléagineux

Noisettes

Noix de Grenoble

Amandes

Pignons

Graines de sésame

Olives

Fruits secs

Figues

Raisins

Abricots

Pruneaux

Poissons (en conserve)

Sardines

Maquereau

Calmar

Poulpe

Thon albacore (pas de thon blanc)

Poissons (frais)

Sardine

Maquereau

Saumon

Cabillaud

Lieu noir

Merlan

Limande

Truite

Crevette

Huître

Moule

Crabe

Langoustine

Corps gras

Huile d'olive vierge bio, idéalement en bouteille métal

Huile de colza vierge bio, idéalement en bouteille métal (à conserver au réfrigérateur)

Huile de coco vierge bio (pour la cuisson)

Beurre (avec modération)

Aromates (frais ou séchés ou congelés)

Ail

Oignon

Échalote

Persil

Aneth

Anis vert

Badiane

Coriandre

Thym

Romarin

Sarriette

Origan

Laurier

Cerfeuil

Carvi

Ciboulette

Sauge

Fenugrec

Marjolaine

Sumac

Épices

Curcuma

Gingembre

Poivre

Curry

Cardamome

Cannelle

Cumin

Légumes

Haricots verts, fèves

Fromages

Feta

Mozzarella

Pélardon

Roquefort

Tapenade

Sauces maison (ne jamais les acheter prêtes)

Sauce à l'oignon doux, sumac, huile d'olive et/ou de colza, citron

Sauce à l'ail et coriandre, huile d'olive et/ou colza, persil, vinaigre

Sauce concombre et yaourt, ail, menthe

Aliments à n'acheter qu'occasionnellement

Aliments

ultratransformés

Galettes de riz et/ou

de blé soufflé

Yaourts sucrés,

aromatisés

Céréales

du petit déjeuner,

corn flakes

Chips

Sodas

Crèmes glacées

Pain blanc, farine

blanche, riz blanc

commun

Huiles raffinées

Huiles en bouteille

plastique

Huiles de tournesol,
maïs, pépins de raisin,
macadamia, soja

Margarines

Gâteaux et biscuits

Un menu crétois à CG basse

Petit déjeuner



- Une omelette aux légumes (2 œufs, ½ oignon, 1 gousse d'ail, 1 tomate, ½ poivron, sel et poivre)
- Thé ou café sans sucre (ou à sucrer avec du miel ou de la stévia) ou
- Muesli composé de noisettes, fruits frais et un yaourt de brebis
- Thé ou café sans sucre (ou à sucrer avec du miel ou de la stévia)

ou

- Poêlée de tofu aux épinards (150 g de tofu cuit dans une poêle auquel on ajoute 100 g d'épinards et ½ tomate en remuant deux minutes, sel et poivre)
- Thé ou café sans sucre (ou à sucrer avec du miel ou de la stévia)

Déjeuner

- Une grande salade verte avec des noix, du thon, des tomates séchées assaisonnée d'huile d'olive et de jus de citron
- Une part de tarte aux légumes de saison
- Un morceau de fromage de chèvre avec un morceau de pain

➤ 1 verre de vin rouge et/ou d'eau

ou

➤ Une salade de tomates, concombre, oignons, avec de la coriandre et du persil, assaisonné d'huile d'olive et de jus de citron

➤ De la semoule avec un coulis de tomate et un filet de colin cuit au four avec un filet d'huile d'olive

➤ 1 yaourt fermenté

➤ 1 verre de vin rouge et/ou d'eau



Dîner



➤ Une ratatouille (1 petite courgette, 1 petite aubergine, ½ poivron vert, ½ poivron rouge, 1 tomate, 1 gousse d'ail, 1 petit oignon, sel, poivre, bouquet garni et huile d'olive) accompagnée de riz complet

➤ 1 salade de fruits à la fleur d'oranger (orange, pamplemousse, grenade, pomme)

➤ 1 verre de vin rouge et/ou d'eau

ou

- Une salade de riz avec poivrons, oignons, maïs, tomates, thon, assaisonnée d'huile d'olive
- Une poêlée de haricots verts et champignons
- 2 kiwis
- 1 morceau de pain avec du fromage de chèvre
- 1 verre de vin rouge et/ou d'eau

D'autres idées de plats...

- Croquettes de pois chiches (falafels)
- Tajine de cardon aux olives et au citron confit
- Pâtissons à la grecque
- Fenouil et pétoncles grillés au citron vert
- Frittata de courgettes
- Pizza d'aubergines
- Salade de riz méditerranéenne
- Casserole de morue à la provençale

Vous pouvez trouver d'autres idées de recettes dans le livre *Je mange méditerranéen au quotidien*, de Guy Avril.

SALADE D'ETE

au halloumi grec et aux pêches

(par Marie-Charlotte Rivet-Bonjean, diététicienne-nutritionniste,
pour LaNutrition.fr)

Pour 4 personnes  Préparation: 15 min  Cuisson: 10 min

150 g de fromage halloumi (ou du kefalotyri ou du kefalograviera), 200 g de pousses d'épinard ou de laitue, 150 g quinoa cuit (facultatif), 2 grosses pêches, 1 poignée de cerises, 1 poignée de noix de pécan

Pour la vinaigrette: ¼ tasse d'huile d'olive, 3 c. à s. de vinaigre balsamique, sel, poivre

- Faire cuire le quinoa (facultatif) en premier pour qu'il soit légèrement frais au moment de servir la salade.
- Couper le fromage en tranches d'un demi-centimètre.
- Faire chauffer une poêle à feu moyen à élevé et y faire cuire le fromage tranché environ 2 minutes de chaque côté, jusqu'à ce qu'il soit doré. Retirer du feu.
- Mélanger les pousses d'épinard, les tranches de pêche, les cerises dénoyautées et coupées en deux, les noix de pécan et, le cas échéant, le quinoa cuit.



- Fouetter l'huile d'olive avec le vinaigre balsamique et mélanger avec la salade. Assaisonner au goût avec du sel et du poivre.
- Ajouter le halloumi et servir immédiatement.



SALADE DE PRINTEMPS

aux crevettes

(par Marie-Charlotte Rivet-Bonjean, diététicienne-nutritionniste,
pour LaNutrition.fr)

Pour 4 personnes  **Préparation: 20 min**  **Cuisson: 8 min –**
Pause: 1 h

1 botte d'asperges, 1 botte de radis roses, 2 carottes, 16
crevettes, 2 c. à s. d'huile de colza, 1 c. à s. de bière, sel,
poivre

Pour la sauce: 3 c. à s. d'huile de colza, 1 c. à s. de jus de
citron, 1 c. à c. de moutarde au miel, quelques brins de
ciboulette

- Laver les asperges et les carottes. Les couper en 2 dans le sens de la longueur puis les couper en 4 dans la largeur pour obtenir des bâtonnets. Répéter l'opération pour les carottes.
- Décortiquer les crevettes.
- Faire chauffer 2 c. à s. d'huile de colza dans une poêle, faire revenir les carottes à feu vif pendant 2 minutes en remuant. Ajouter les asperges et verser 1 c. à s. de bière puis mélanger. Laisser cuire pendant 3 minutes à feu doux en couvrant la poêle.

- Ajouter les crevettes et faire revenir le tout pendant 3 minutes en remuant, saler et poivrer à votre convenance. Laisser refroidir.
- Laver et couper les radis en rondelles.
- Dans un bol, préparer la sauce en mélangeant le jus de citron, la moutarde et l'huile, ajouter la ciboulette préalablement lavée et ciselée.
- Dans un saladier, mélanger tous les ingrédients.
- Vous pouvez déguster la salade tiède ou la laisser reposer 1 heure au réfrigérateur si vous la préférez froide.

SALADE SICILIENNE

de fenouil et d'orange

(par Sarah Amiri, diététicienne-nutritionniste, pour [LaNutrition.fr](https://lanutrition.fr))

Pour 2 personnes  **Préparation: 10 min**

1 fenouil moyen, 2 oranges, quelques feuilles de roquette, quelques olives noires, quelques pignons de pin

Pour la sauce: 1 c. à s. de tahini, 1 c. à s. d'huile de sésame, 1 c. à s. de vinaigre de cidre, coriandre (ou menthe selon les goûts)

- Couper très finement le fenouil.
- Peler l'orange et la tailler en tranches fines.
- Mélanger les tranches d'orange et de fenouil dans un saladier en ajoutant les olives noires, la roquette, et les pignons de pin.
- Préparer la sauce: diluer le vinaigre de cidre dans le tahini, ajouter l'huile de sésame et la coriandre finement hachée. Pour une sauce plus douce, ajouter un peu de miel (facultatif).

FRITTATA

aux blettes et aux épinards

(par Marie-Charlotte Rivet-Bonjean, diététicienne-nutritionniste,
pour LaNutrition.fr)

Pour 4 personnes  Préparation: 15 min  Cuisson: 30 min

500 g d'épinards, 4 feuilles de blette, 200 g de
champignons de Paris, 1 gousse d'ail, 6 œufs, 50 g de
parmesan râpé, 1 c. à c. de piment d'Espelette, 1 c. à s.
d'huile d'olive, sel (facultatif), poivre (facultatif)

- Préchauffer le four à 200 °C.
- Laver les épinards, les blettes et les champignons. Les émincer.
- Dans une poêle chaude, faire fondre dans l'huile d'olive les épinards, les blettes puis les champignons pendant 5 minutes environ. Ajouter l'ail émincé.
- Dans un bol, battre les œufs en omelette. Ajouter le parmesan et le piment d'Espelette, saler et poivrer.
- Verser les légumes puis la préparation à base d'œuf dans un moule préalablement huilé.
- Cuire au four 30 minutes.
- Déguster chaud.



KTIPITI GREC

(par Marie-Charlotte Rivet-Bonjean, diététicienne-nutritionniste,
pour [LaNutrition.fr](https://lanutrition.fr))

Pour 4 personnes  **Préparation: 10 min**  **Cuisson: 20 min**

2 poivrons rouges, 2 yaourts à la grecque, 1 gousse d'ail,
100 g de feta, huile d'olive, paprika, sel, poivre

- Couper en deux les poivrons, les faire cuire au four à 220 °C pendant 20 minutes, puis les laisser refroidir.
- Dans un bol, mélanger les yaourts, l'huile d'olive, la gousse d'ail préalablement écrasée, la feta, le paprika, le sel et le poivre.
- Lorsque les poivrons ont refroidi, leur enlever la peau puis les couper en petits morceaux. Les ajouter à la préparation, bien mélanger.
- Mettre au frais jusqu'au moment de servir.
- Déguster avec du pain pita ou des bâtonnets de légumes.

RILLETTES DE SARDINE

(par Marie-Charlotte Rivet-Bonjean, diététicienne-nutritionniste,
pour [LaNutrition.fr](https://lanutrition.fr))

Pour 4 personnes  **Préparation: 10 min**

2 boîtes de sardines à l'huile d'olive, 2 petites échalotes, 6
brins de coriandre, 2 c. à c. de câpres, 1 pincée de piment
d'Espelette, 4 c. à s. de jus de citron, sel

- Hacher finement l'échalote et les câpres.
- Mélanger la coriandre ciselée, les échalotes, les câpres, une pincée de piment d'Espelette et le jus de citron. Saler.
- Ajouter les sardines et les incorporer à la fourchette.
- Tartiner sur des petits toasts de pain de seigle complet.

ARTICHAUTS FARCIS

(par Marie-Charlotte Rivet-Bonjean, diététicienne-nutritionniste,
pour [LaNutrition.fr](https://lanutrition.fr))

Pour 4 personnes  **Préparation: 20 min**  **Cuisson: 40 min**

4 artichauts moyens, 1 citron, 2 c. à s. d'huile d'olive, 100 g de parmesan en petits morceaux, 50 g de pecorino râpé, 2 gousses d'ail, 4 c. à s. de câpres, 2 c. à s. de persil plat ciselé, sel, poivre

- Laver les artichauts, couper la queue au ras du cœur. Enlever les feuilles dures puis couper le haut des autres feuilles. Écarter les feuilles pour voir le cœur afin de retirer le foin avec une cuillère. Frotter la moitié du citron sur les artichauts pour éviter qu'ils s'oxydent.
- Dans une casserole d'eau bouillante avec un peu de jus de citron, faire cuire les artichauts pendant 10 minutes.
- Pendant ce temps, préparer la farce. Peler puis hacher finement les gousses d'ail. Dans un bol, ajouter l'ail, les câpres, le persil ciselé, les fromages, le sel et le poivre, bien mélanger.
- Égoutter les artichauts, les presser légèrement pour enlever l'eau. Écarter les feuilles et déposer la farce sur le cœur de chaque artichaut.
- Dans un plat allant au four, mettre de l'huile d'olive et placer les artichauts farcis debout. Ajouter un filet d'huile d'olive sur les artichauts puis enfourner une trentaine de minutes à 240 °C.
- Déguster chaud.



TARTE DE PANISSE

aux légumes

(par Sarah Amiri, diététicienne-nutritionniste, pour [LaNutrition.fr](https://lanutrition.fr))

Pour 4 personnes  Préparation: 10 min  Cuisson: 45 min

200 g de farine de pois chiche, 300 ml d'eau, huile
d'olive, sel

Garniture au choix: tomate, poivron, oignon, herbes
aromatiques...

- Mélanger la farine de pois chiche, l'eau et l'huile d'olive pour former une pâte homogène (de la consistance d'une pâte à crêpe).
- Chemiser un moule (le moule peut être grand mais on peut aussi réaliser des tartelettes) et y verser la préparation. Cuire 30 minutes à 120 °C.
- Hacher finement les légumes et herbes pour la garniture et assaisonner.
- Déposer les légumes sur la pâte et enfourner à nouveau une quinzaine de minutes.

FÈVES ET SPAGHETTIS

printaniers

(par Sarah Amiri, diététicienne-nutritionniste, pour [LaNutrition.fr](https://lanutrition.fr))

Pour 4 personnes  **Préparation: 15 min**  **Cuisson: 20 min**

400 g de spaghettis (semi-complets ou de petit épeautre),
400 g de fèves fraîches, 1 oignon moyen, vin blanc
(facultatif), huile d'olive, 100 g de parmesan ou de
pecorino, 60 g d'amandes séchées, 1 gousse d'ail, feuilles
de menthe ou basilic frais (au goût), sel, poivre

- Écosser les fèves et les faire blanchir dans l'eau bouillante pendant quelques minutes. Les égoutter et retirer la peau.
- Faire rissoler l'oignon émincé dans l'huile d'olive. Déglacer avec un peu de vin blanc, attendre qu'il s'évapore avant d'ajouter les fèves. Assaisonner avec le sel, le poivre et l'ail pressé. Laisser dorer une dizaine de minutes.
- Faire dorer les amandes à sec.
- Faire cuire les pâtes *al dente*.
- Dans un blender, mixer les amandes, le parmesan et la menthe.
- Ajouter les pâtes au mélange oignon-ail-fèves, et laisser infuser le tout quelques minutes.

- Saupoudrer le plat de pâtes du mélange amande-parmesan-menthe puis servir.

CURRY DE POIS CHICHES, amandes et abricots secs

(par Julie Basset, diététicienne-nutritionniste, pour LaNutrition.fr)

Pour 6 personnes  **Préparation: 20 min**  **Cuisson: 30 à 45 min**

3 c. à s. d'huile d'olive, 2 oignons, 2 gousses d'ail, 1 c. à c. de gingembre moulu, 1 c. à c. de curry, 1 c. à c. de cumin moulu, 1 c. à c. de cannelle moulue, 15 abricots secs bio, 1 poignée de coriandre fraîche ciselée, 1 boîte de pois chiches (425 g), 5 poignées d'épinards frais, 1 kg de carottes, 30 amandes, 200 ml de lait de coco, quelques amandes effilées (facultatif)

Céréales au choix: semoule, riz, quinoa...

- Éplucher et émincer l'ail et l'oignon. Les faire revenir à feu doux dans l'huile d'olive dans un wok. Ajouter les épices.
- Laver les légumes. Éplucher et couper les carottes en rondelles, émincer les épinards finement. Les ajouter dans le wok. Couvrir.
- Couper les abricots secs en deux. Ajouter les abricots et les pois chiches égouttés dans le wok. Recouvrir du lait de coco.

- Laisser mijoter ce curry pendant au moins 30 minutes, à couvert. Réajuster la quantité de liquide avec un peu d'eau si besoin. Vers la fin de la cuisson, ajouter les amandes et la moitié de la coriandre fraîche ciselée.
- Faire cuire les céréales au choix. Pendant ce temps, faire griller les amandes effilées puis les répartir sur le curry (facultatif). Servir les céréales avec le curry parsemé du reste de coriandre.



POÊLÉE

de légumes d'hiver

(par Sarah Amiri, diététicienne-nutritionniste, pour [LaNutrition.fr](https://lanutrition.fr))

Pour 2 personnes  **Préparation: 10 min**  **Cuisson: 45 min**

15 châtaignes, 30 g de champignons, 5 feuilles de blette
avec leur tige, 1 oignon, 10 ml d'huile d'olive, 1 gousse
d'ail, poivre

- Inciser les châtaignes. Les cuire au four pendant 20 minutes à 210 °C.
- Pendant ce temps, faire sauter l'oignon et les tiges des blettes à feu doux dans de l'huile d'olive. Assaisonner avec de l'ail et du poivre.
- Ajouter les champignons coupés grossièrement. Laisser dorer le tout.
- Ajouter ensuite les feuilles de blette, puis les châtaignes décortiquées en dernier.

RAGOÛT DE LÉGUMES

et pois chiches

(par Marie-Charlotte Rivet-Bonjean, diététicienne-nutritionniste,
pour LaNutrition.fr)

Pour 4 personnes  Préparation: 15 min  Cuisson: 35 min

1 gousse d'ail, 1 poivron jaune ou rouge, 3 courgettes, 2 carottes, 1 aubergine, 1 c. à s. ½ d'huile d'olive, 1 c. à c. de ras el-hanout, ½ piment rouge séché, 340 g de tomates en conserve (en dés), 250 ml d'eau, 300 g de pois chiches en conserve, égouttés et rincés, sel, poivre

- Presser l'ail et couper tous les légumes en dés d'environ 2 cm de côté.
- Chauffer l'huile à feu moyen dans une casserole. Faire revenir l'ail 1 minute, en prenant soin de ne pas le brûler. Ajouter le ras el-hanout et le piment rouge. Cuire le tout 1 minute en mélangeant.
- Ajouter les légumes, saler, poivrer et faire sauter 5 minutes. Ajouter les tomates, couvrir et cuire jusqu'à ce que les légumes soient *al dente*, soit environ 20 minutes. Ajouter l'eau et les pois chiches. Vérifier l'assaisonnement et prolonger la cuisson 5 minutes. Servir.

FLEURS DE COURGETTES

farcies

(par Sarah Amiri, diététicienne-nutritionniste, pour [LaNutrition.fr](https://lanutrition.fr))

Pour 4 personnes  **Préparation: 10 min**  **Cuisson: 10 min**

12 fleurs de courgettes, 250 g de ricotta, quelques tomates séchées, 30 g de chapelure, quelques feuilles de basilic, huile d'olive, sel, poivre

- Retirer le pistil et les excroissances vertes à la base de chaque fleur. Laver délicatement les fleurs de courgettes.
- Hacher les tomates séchées et les feuilles de basilic. Mélanger le tout avec la ricotta et assaisonner de sel et de poivre.
- Remplir les fleurs avec le mélange à l'aide d'une poche à douille ou, délicatement, avec une cuillère à café.
- Disposez les fleurs de courgette dans un plat allant au four.
- Couvrir légèrement les fleurs de chapelure et les badigeonner d'huile d'olive.
- Enfourner 10 à 15 minutes à 180 °C.



ROUGETS

au jus de clémentine

(par Marie-Charlotte Rivet-Bonjean, diététicienne-nutritionniste,
pour [LaNutrition.fr](https://lanutrition.fr))

Pour 4 personnes  **Préparation: 10 min**  **Cuisson: 5 min**

8 clémentines, 8 filets de rouget (frais ou surgelés), 4 c. à
s. d'huile d'olive, 2 c. à s. de sauce soja, 10 brins
d'estragon, sel, poivre

- Préchauffer le four à 180 °C.
- Couper quelques tranches de clémentines et réserver. Presser les clémentines restantes et mélanger le jus obtenu avec l'huile d'olive et la sauce soja.
- Dans un plat allant au four, disposer les filets de rouget puis verser la sauce dessus. Ajouter les brins d'estragon, et quelques lamelles de clémentines.
- Enfourner pendant 5 à 10 minutes.
- Déguster avec du riz complet, une salade ou du quinoa.

SOUPE DE PALOURDE

et poisson à l'orange

(par Sarah Amiri, diététicienne-nutritionniste, pour [LaNutrition.fr](https://lanutrition.fr))

Pour 4 personnes  **Préparation: 10 min**  **Cuisson: 10 min**

1 oignon, 2 gousses d'ail, 2/3 de piment rouge séché, 1 c.à s. ½ d'huile d'olive, 150 g de petites palourdes cuites, 550 g de tomates en conserve (en dés), 500 ml de jus d'orange, 280 g de filets de turbot, 1 pincée de sel, poivre, 4 tranches de pain de blé complet

- Hacher finement l'oignon. Presser 1 gousse d'ail. Émincer le piment rouge.
- Dans une casserole, faire chauffer l'huile à feu moyen et y faire revenir l'oignon et l'ail environ 5 minutes, jusqu'à ce que l'oignon soit translucide. Ajouter le piment rouge et cuire 1 minute en remuant.
- Égoutter les palourdes en conservant le liquide et les ajouter dans la casserole. Cuire 2 minutes en remuant. Ajouter le liquide des palourdes, puis les tomates en dés et le jus d'orange (pour un goût d'orange moins prononcé, remplacer une partie du jus par de l'eau). Porter à ébullition d'abord et, tout de suite après, baisser le feu pour que le bouillon frémissse.
- Couper le poisson en gros morceaux, les ajouter dans la casserole et pocher environ 5 min, jusqu'à ce que le poisson soit opaque. Assaisonner de sel et poivre au goût.

- Pendant la cuisson du poisson, griller les tranches de pain et les frotter sur un côté avec une gousse d'ail.
- Servir la soupe dans des bols, accompagnée du pain grillé.

BLANCS DE POULET

farcis aux épinards

(par Marie-Charlotte Rivet-Bonjean, diététicienne-nutritionniste,
pour LaNutrition.fr)

Pour 4 personnes  **Préparation: 15 min Cuisson: 15 min**

4 blancs de poulet, 500 g de feuilles d'épinard, 50 ml
d'huile d'olive, sel, poivre, cumin, herbes de Provence

- Laver délicatement les feuilles d'épinard, les faire revenir à la poêle 5 minutes dans 20 à 30 ml d'huile d'olive et les assaisonner avec le sel et le poivre.
- Fendre les blancs de poulet dans le sens de la longueur. Les garnir avec la poêlée d'épinards. Assaisonner les filets avec le sel, le poivre, le cumin et les herbes de Provence.
- Faire chauffer la poêle avec le reste de l'huile d'olive, puis bien cuire les escalopes farcies.
- Servir aussitôt avec une petite salade ou du riz complet.



SAUMON GRILLÉ

au pamplemousse

(par Marie-Charlotte Rivet-Bonjean, diététicienne-nutritionniste,
pour LaNutrition.fr)

Pour 4 personnes  **Préparation: 10 min**  **Cuisson: 15 min**

4 pavés de saumon, 2 pamplemousses ou pomelos, 1
grosse échalote, 1 c. à s de vinaigre de Xérès, huile
d'olive, sel, poivre

- Éplucher et hacher finement l'échalote. Couper les pamplemousses en deux, puis peler 3 moitiés, les couper en quartiers. Extraire le jus de la dernière moitié.
- Dans une poêle, faire revenir l'échalote avec un filet d'huile d'olive. Ajouter le jus de pamplemousse et laisser réduire de moitié.
- Ajouter le vinaigre, assaisonner et laisser réduire de nouveau pour obtenir un sirop. Réserver.
- Préchauffer le four à 150 °C.
- Faire dorer les pavés de saumon à la plancha ou dans une poêle antiadhésive.
- Lorsque les pavés sont légèrement grillés, les mettre dans un plat allant au four et laisser cuire 10 minutes.

- Faire chauffer la sauce à nouveau, et ajouter la moitié des quartiers de pamplemousse. Laisser revenir quelques minutes pour caraméliser les morceaux de pamplemousses.
- Servir les pavés nappés de sauce et de pamplemousses caramélisés, et ajouter les derniers quartiers de pamplemousse crus.

FILETS DE SOLE

à la florentine

(par Sarah Amiri, diététicienne-nutritionniste, pour [LaNutrition.fr](https://lanutrition.fr))

Pour 4 personnes  **Préparation: 10 min**  **Cuisson: 20 min**

280 g d'épinards, 4 filets de sole ou d'aiglefin, 1 c. à s. $\frac{1}{2}$
d'huile de colza, $\frac{1}{2}$ oignon, 2 carottes, 25 g de parmesan
râpé, sel (facultatif), poivre

- Préchauffer le four à 200 °C.
- Laver les épinards et les égoutter rapidement puis les transférer dans une casserole sans y ajouter d'eau. L'eau restant dans les feuilles après les avoir légèrement secouées est suffisante pour les cuire. Saler, couvrir et cuire à feu vif 2 à 3 minutes, jusqu'à ce que les feuilles flétrissent.
- Bien égoutter dans une passoire et presser pour enlever le surplus d'eau.
- Placer les épinards au fond d'un plat allant au four.
- Bien éponger les filets de sole dans une serviette et les disposer sur les épinards.
- Chauffer l'huile dans une poêle à feu moyen-doux. Hacher finement l'oignon, râper les carottes et les ajouter à la poêle. Faire revenir 3 à 4 minutes, ajouter une pincée de sel et poivrer au goût, puis répartir le tout sur les filets. Recouvrir le tout de parmesan râpé.

- Cuire au centre du four environ 20 minutes, jusqu'à ce que ce soit doré.
Servir.

POULET À LA CACCIATORE

(recette extraite du livret accompagnant l'étude dite de Moselle, de Serge Renaud¹)

Pour 4 personnes  **Préparation: 15 min**  **Cuisson: 45 min**

1 poulet de 1,5 kg, 2 c. à s. d'huile de colza, 1 gousse d'ail, 1 oignon, 1 poivron, 6 tomates fraîches, 1 bocal de 250 g de sauce tomate. ½ c. à c. de thym, sel, poivre

- Couper le poulet en morceaux.
- Dans une casserole, faire chauffer l'huile de colza et dorer les morceaux de poulet sur toutes leurs faces.
- Assaisonner de sel et de poivre.
- Ajouter l'ail pressé, l'oignon émincé, le poivron et les tomates coupés en morceaux, la sauce tomate et le thym
- Couvrir et laisser mijoter 40 minutes sur feu doux jusqu'à ce que le poulet soit tendre.

¹ Renaud S. *et al.* Influence of long-term diet modification on platelet function and composition in Moselle farmers. *Am J Clin Nutr* 1986; 43(1): 136-150.



SOUPE DE FRAISES

à la menthe et au basilic

(par Marie-Charlotte Rivet-Bonjean, diététicienne-nutritionniste,
pour [LaNutrition.fr](https://lanutrition.fr))

Pour 4 personnes  **Préparation: 5 min**  **Pause: 2 h**

500 g de fraises, 10 feuilles de menthe, 5 grandes feuilles de basilic, 1 zeste de citron vert, eau, sucre (facultatif)

- Laver et équeuter les fraises, les couper en deux et les déposer dans un mixeur.
- Laver les feuilles de menthe et de basilic et les ajouter dans le mixeur.
- Mixer le tout à la vitesse maximale pendant quelques secondes, jusqu'à l'obtention d'une texture liquide et uniforme.
- Ajouter un peu d'eau, le zeste de citron et le sucre (en fonction de la maturité des fraises) et mélanger le tout.
- Laisser reposer au réfrigérateur 2 heures minimum.
- Servir avec un sorbet au citron vert pour plus de gourmandise.



CHAPITRE 13

Vous êtes en surpoids ou obèse: votre système immunitaire est suractivé. Que faire?

Le 10 juillet 2009, alors que la grippe A H1N1 gagnait du terrain, le Centre de contrôle des maladies (CDC), qui est l'organisme en charge de la surveillance de la santé des Américains, a publié un communiqué qui rapportait les cas de 10 patients gravement malades et hospitalisés dans des unités de soins intensifs entre le 26 mai et le 18 juin. Ces 10 cas avaient été enregistrés dans l'État du Michigan et 9 sur 10 partageaient la même caractéristique: ils étaient obèses, et même sévèrement obèses pour 7 d'entre eux. Trois sont morts.

Les patients du Michigan étaient classés obèses selon la mesure de leur indice de masse corporelle (IMC): 9 avaient un IMC supérieur à 30 et le dernier un IMC supérieur à 40.

Auparavant, l'obésité n'avait jamais été associée à des complications liées à la grippe.

Lors de la pandémie de covid-19, il est vite devenu clair que le même schéma était à l'œuvre. Les premiers rapports en provenance de Chine ont indiqué que les patients atteints de covid-19 avec un indice de masse supérieur à 28 avaient un risque de pneumonie grave plus de deux fois plus élevé que ceux de poids normal ¹²⁷.

Une **étude française a rapporté** que plus de la moitié des 124 patients covid-19 admis en service de réanimation au CHU de Lille souffraient d'obésité. L'étude indique que le besoin de ventilation mécanique augmente

avec un poids corporel plus élevé. *«Normalement, les obèses ne représentent qu'une petite frange de patients, de l'ordre de 15 à 20%, disait le professeur Mercé Jourdain, responsable des réanimations au CHU. Quand ces personnes obèses ont un IMC au-dessus de 35, ils sont à plus de 85% intubés et ventilés dans le service.»*

Même constat dans une grande étude américaine qui a porté sur plus de 4 000 patients affectés par la covid-19 ayant nécessité une prise en charge par l'hôpital de Langone (New York) entre le 1^{er} mars et le 2 avril 2020. *«L'obésité est le facteur qui expose le plus au risque d'hospitalisation avant même l'hypertension artérielle ou le diabète, les maladies coronariennes, le cancer, les maladies rénales, ou encore les maladies pulmonaires»,* selon la Dr Leora Horwitz, autrice principale de l'étude ¹²⁸.

Dans cette étude, l'obésité semble également être un facteur de risque accru de décès par covid-19.

Une autre étude du même hôpital, qui portait sur des patients de moins de 60 ans, a établi que les personnes obèses étaient deux fois plus susceptibles d'être hospitalisées et couraient un risque encore plus élevé de nécessiter des soins intensifs. C'est de loin le premier facteur de risque pour les patients plus jeunes.

Les personnes en surpoids, sans être obèses, semblent aussi courir un risque plus élevé. Au Royaume-Uni, une étude menée par le National Health Service sur 196 patients, montre que **32% des patients hospitalisés en soins intensifs étaient en surpoids (IMC compris entre 25 et 30 kg/m²) et 41% étaient obèses.**

L'indice de masse corporelle est un outil imparfait dans la mesure où il peut être modifié par la masse musculaire et où il ne fait pas la distinction entre graisse sous-cutanée et graisse abdominale (appelée aussi graisse viscérale). Selon une étude allemande portant sur la covid-19, chaque augmentation d'un décimètre carré de la surface de la graisse viscérale (mesurée au scanner) est associée à un risque de placement en unité de soins intensifs

multiplié par plus de 22 et un risque de mise sous respirateur multiplié par plus de 16. Chaque centimètre supplémentaire de circonférence abdominale fait courir au patient 13% de risque en plus d'être mis sous respirateur ¹²⁹. Cette étude ne trouve pas que l'IMC ou la graisse sous-cutanée font courir un risque de complications sévères de la maladie.

Qui est obèse et en surpoids?

La mesure du tour de taille avec un mètre ruban est moins précise que celle qui peut être réalisée au scanner mais elle donne des indications sur le risque. Chez l'homme, elle devrait être inférieure à 102 cm et chez la femme à 88 cm.

L'obésité concerne aujourd'hui la quasi-totalité des régions de la planète. Selon l'Organisation mondiale de la santé, 39% des adultes dans le monde étaient en surpoids en 2018 et 13% étaient obèses. Le nombre de cas d'obésité a presque triplé depuis 1975.

En France, selon les données de l'étude ESTEBAN (2017), l'obésité concerne 17% des adultes et des enfants; 49% des adultes sont en surpoids.

Aujourd'hui, même si certains chercheurs défendent l'idée controversée que certains obèses jouissent d'une bonne santé métabolique, le consensus est le suivant: l'obésité augmente les risques de résistance à l'insuline, de prédiabète et diabète, de maladies respiratoires cardio-vasculaires et rénales, et de certains cancers, notamment digestifs, du sein, et de lymphomes. L'accumulation de graisse abdominale, même chez des personnes non-obèses, augmente le risque d'hypertension, d'hyperglycémie et de maladie coronarienne, en comparaison avec une personne mince ou ayant surtout de la graisse sous-cutanée ¹³⁰.

L'obésité et le surpoids, on l'a vu, rendent aussi plus susceptible aux infections et à leurs complications ¹³¹.

Comme on va le voir, la raison principale, commune à ces maladies chroniques et aiguës, réside dans un **dysfonctionnement immunitaire**.

L'obésité provoque, dans les cellules adipeuses – celles qui contiennent les graisses corporelles –, une activation du système immunitaire marquée par une augmentation des globules blancs (macrophages et lymphocytes T) et une inflammation (lire encadré page suivante). Le tissu adipeux sécrète ainsi une quantité importante de médiateurs proinflammatoires, comme nos vieilles connaissances le facteur de nécrose tumorale ou TNF-alpha, et l'interleukine-6 (IL-6). On considère qu'un tiers de l'IL-6 qui circule dans le sang provient du tissu adipeux ¹³².

Le tissu adipeux produit aussi des facteurs anti-inflammatoires et protecteurs comme **l'adiponectine**, une molécule qui fait baisser la glycémie, améliore la sensibilité à l'insuline, augmente la combustion des graisses. Malheureusement, plus on a de graisse viscérale, moins on a d'adiponectine et plus on produit de médiateurs inflammatoires. C'est pourquoi on trouve des concentrations élevées de TNF-alpha et d'IL-6 – et d'autres médiateurs inflammatoires – chez les obèses.

Le TNF-alpha et l'IL-6 contribuent aux maladies chroniques qui affectent plus souvent les personnes obèses car ils entraînent un dysfonctionnement endothélial ¹³³, une résistance à l'insuline pouvant conduire au diabète ¹³⁴, de l'athérosclérose et des maladies coronariennes ¹³⁵.

Comment l'obésité conduit à l'inflammation

Le tissu adipeux répond à un déséquilibre — excès de calories, ou déficit d'hormone — par une augmentation du volume des cellules adipeuses (ou adipocytes). Comme les cellules adipeuses grossissent, elles reçoivent moins de sang et d'oxygène, ce qui entraîne une hypoxie (manque d'oxygène). Les globules blancs (macrophages) du système immunitaire inné, alertés par le stress que représente

l'hypoxie, infiltrent le tissu adipeux, ce qui conduit à une surproduction des médiateurs pro-inflammatoires TNF-alpha et IL-6, et la baisse d'un médiateur anti-inflammatoire, l'adiponectine. Il en résulte une inflammation localisée du tissu adipeux qui se propage ensuite à tout le corps, avec des conséquences sur le risque de maladies chroniques, mais aussi d'épisodes infectieux.

Ce n'est pas tout: en réponse à une infection, le système immunitaire produit aussi ces cytokines. On a vu au début de ce livre pourquoi le système immunitaire a besoin de ces médiateurs de l'inflammation. Il les utilise pour limiter la dissémination de l'infection en conduisant les cellules infectées au suicide, pour stimuler la réponse des globules blancs contre le virus et pour réparer les tissus après l'infection ¹³⁶.

Ces cytokines s'ajoutent à celles qui étaient sécrétées avant l'infection: plus il y en avait avant, plus le niveau final de l'inflammation sera élevé. Et là commencent les problèmes.

Sécrétées en trop grandes quantités, ces cytokines feraient plus de mal que de bien, et surtout plus de mal que les virus dans certaines infections. Souvenez-vous de Pazuzu! Ainsi, dans les hépatites B et C, le TNF-alpha serait à l'origine de fibroses du foie. Dans la grippe pandémique et la covid-19, un excès de ces cytokines peut déclencher un choc inflammatoire tel qu'il entraîne des complications pouvant aller jusqu'à la mort. De plus, **l'IL-6 en excès peut favoriser la survie des virus** ¹³⁷.

Ainsi, une piste se dessine: celle, chez les personnes en surpoids et obèses, d'une réaction immunitaire inflammatoire exagérée en réponse à une infection virale, **parce que leur système immunitaire dès avant l'infection était anormalement activé** et qu'elles baignaient déjà dans un niveau élevé d'inflammation. Dès les premiers rapports en provenance de Chine, au début de l'épidémie de covid-19, les médecins ont relevé des taux très élevés de TNF-alpha et IL-6 chez les patients obèses ¹³⁸. Les CDC

expliquent que, dans le cas de l'infection par le nouveau coronavirus, *«les données médicales suggèrent que les atteintes pulmonaires ont été causées par la pneumonie d'origine virale, mais que la réponse immunitaire intense des patients a pu jouer un rôle.»*

D'autant que d'autres facteurs compliquent la tâche de l'organisme: certains patients obèses peuvent déjà avoir une fonction respiratoire compromise avant l'infection; et l'obésité abdominale, plus importante chez les hommes, peut aussi entraîner une compression du diaphragme, des poumons et de la capacité thoracique.

Il est donc très important de réduire à tout âge le niveau de graisses viscérales si elles sont en excès: ainsi, on apaise et on régule l'immunité, on réduit l'inflammation et par conséquent son risque de maladies chroniques et d'infections. D'ailleurs, dès qu'une personne obèse ou en surpoids maigrit, ses concentrations de cytokines inflammatoires diminuent; dans le même temps, le taux d'adiponectine (protectrice) augmente.

Vous êtes en surpoids ou obèse. Que faire?

Une bonne stratégie consiste à augmenter votre taux d'adiponectine. Cette molécule est doublement intéressante:

- d'abord, elle joue généralement un rôle anti-inflammatoire bénéfique, peut inverser la résistance à l'insuline ¹³⁹ et prévenir le syndrome métabolique, donc favoriser la régulation du poids et les complications de l'obésité;
- ensuite, l'adiponectine pourrait moduler la sévérité des maladies pulmonaires et infectieuses. Une étude a rapporté que les concentrations d'adiponectine chutent pendant la phase aiguë d'une infection pulmonaire, alors que les cytokines pro-inflammatoires, TNF-alpha et IL-6, s'élèvent. Au contraire, lorsque ces deux facteurs diminuent après la phase aiguë, l'adiponectine augmente ¹⁴⁰.

Le syndrome métabolique

Il est caractérisé par une obésité abdominale, soit un tour de taille supérieur à 94 cm chez les hommes et 80 chez les femmes, et au moins deux des facteurs suivants:

- taux élevé de triglycérides: égal ou supérieur à 1,7 mmol/L, soit 150 mg/dL;
- faible taux de cholestérol HDL: inférieur à 1,03 mmol/L (40 mg/dL) chez un homme et à 1,29 mmol/L (50 mg/dL) chez une femme;
- hypertension artérielle: supérieure ou égale à 130 mmHg pour la pression artérielle systolique et à 85 mmHg pour la pression artérielle diastolique;
- glycémie à jeun élevée: égale ou supérieure à 5,6 mmol/L (100 mg/L).

Il semble donc intéressant de chercher à élever le niveau d'adiponectine quand on est en surpoids ¹⁴¹. En agissant ainsi, vous avez de bonnes chances de maigrir, réduire votre risque de maladie chronique, limiter ou diminuer l'inflammation, mieux résister à une infection. Voici quelques pistes pour y parvenir.

Bien choisir son alimentation

Le régime cétogène

Ce régime très pauvre en glucides permet de maigrir efficacement ¹⁴² et il est associé à une augmentation de l'adiponectine chez les personnes obèses ¹⁴³. En fait, le niveau de cétose nutritionnelle, c'est-à-dire la concentration de corps cétoniques (bêta-hydroxybutyrate 0,5 mmol/L), pourrait directement réguler l'adiponectine.

Une étude chez l'homme a testé un régime cétogène pauvre en calories pendant huit semaines. Le régime apportait 700 à 900 calories (kcal) par jour, réparties en 43% de graisses, 43% de protéines et 14% de glucides (moins de 50 g de végétaux). Cette intervention a permis aux participants de perdre significativement du poids, diminué leur production de cytokines pro-inflammatoires, augmenté leurs taux sériques d'adiponectine et amélioré leur profil métabolique ¹⁴⁴.

Fait intéressant, un régime cétogène pourrait être encore plus efficace pour diminuer les graisses corporelles lorsqu'il est associé à de l'exercice ¹⁴⁵.

Le régime paléolithique

L'adjectif «paléolithique» de ce régime fait référence à la période de l'histoire du genre *Homo*, qui a commencé il y a plus de 2 millions d'années et s'est achevée il y a environ 10 000 ans, au Néolithique, lorsque les humains ont commencé à cultiver des plantes (principalement des céréales et des légumineuses) et à domestiquer les animaux. Nos ancêtres du Paléolithique étaient donc des chasseurs-cueilleurs, qui mangeaient des aliments d'origine végétale non cultivés (principalement des fruits, des légumes, des tubercules, des noix) et des aliments d'origine animale sauvage (viandes, abats, moelle osseuse, poisson, coquillages...).

Le régime paléolithique moderne privilégie les aliments naturels, bruts, et élimine ou réduit les produits laitiers et céréaliers, les aliments sucrés, les légumineuses et la plupart des aliments transformés. C'est une alimentation à charge glycémique basse à modérée, dans laquelle la part des végétaux peut être très élevée, comme cela a pu être le cas au Paléolithique, contrairement à l'imagerie d'Épinal (parfois propagée par les chantres du «paléo» eux-mêmes) selon laquelle un tel régime est quasiment carnivore. L'accent est également mis sur l'exercice physique et l'équilibre émotionnel.

Comme le régime méditerranéen/crétois, le régime paléo pourrait avoir un impact marqué sur l'inflammation ¹⁴⁶. Les études d'intervention montrent

qu'il a des effets bénéfiques sur l'obésité abdominale [147](#), [148](#), le syndrome métabolique, la pression artérielle, la tolérance au glucose, la sensibilité à l'insuline, le niveau des lipides sanguins, les facteurs de risque cardiovasculaire, par rapport à un régime classique apportant peu de sel, des produits laitiers à faible teneur en matières grasses, des produits céréaliers entiers et des légumes secs [149](#), [150](#), [151](#), [152](#), [153](#), [154](#), [155](#), [156](#). Il paraît avoir toute sa place dans le traitement de l'acné [157](#) et de la maladie du foie gras [158](#).

Le régime hypocalorique de l'université de Newcastle

Conçu initialement pour conduire à une rémission du diabète de type 2, ce régime peut être adopté pour maigrir. Lire [page 224](#).

Le régime crétois

Ce mode d'alimentation des populations du bassin méditerranéen est associé à des taux d'adiponectine élevés sans que les mécanismes soient totalement élucidés [159](#).

Les pommes ont un effet anti-inflammatoire, qui a été mesuré dans une étude chez des personnes obèses qui avaient reçu une alimentation riche en graisses. La consommation de pomme fait baisser plusieurs marqueurs de l'inflammation comme les cytokines [160](#).

Le jeûne intermittent

Il augmente aussi expérimentalement le niveau d'adiponectine et entraînerait une baisse du poids et de la masse grasse [161](#) (cette baisse n'est pas retrouvée dans toutes les études).

Les épices et aromates

Certaines épices sont particulièrement intéressantes. Il s'agit du basilic, du laurier, du poivre noir, de la cannelle, de la coriandre, du cumin, du

gingembre, de l'origan, du persil, du romarin, du thym et du curcuma.

La consommation de six grammes de ces épices chaque jour entraîne des effets anti-inflammatoires démontrés dans des études, chez des personnes en surpoids et obèses ayant reçu une alimentation riche en graisses. En particulier, on note une diminution des cytokines proinflammatoires IL-1-bêta, IL-6, IL-8, TNF-alpha et MCP-1, 60 minutes après le repas ¹⁶², ¹⁶³.

Les graines de lin (Linum usitatissimum)

Les graines de lin renferment une grande quantité de graisses, soit 50% de leur masse, dont près de 40% d'acide gras alpha-linolénique (oméga-3). Les graines de lin sont aussi l'une des sources les plus riches de composés appelés lignanes; leur teneur y est plus de 100 fois supérieure à celle des autres aliments. Il s'agit principalement de secoisolariciresinol (SDG).



Le SDG du lin est converti par les bactéries du côlon de l'homme en lignanes biologiquement actives: l'entérodiol et l'entérolactone qui ont des ressemblances structurales avec une hormone féminine, l'estradiol. Cette similarité explique la capacité de ces composés à se lier aux récepteurs des estrogènes. Ils pourraient ainsi prévenir ou améliorer les cancers du sein, de l'endomètre et de la prostate.

En outre, ces lignanes ont une activité antioxydante. Elles se sont révélées efficaces pour freiner le développement des diabètes de type 1 et de type 2.

Expérimentalement, les graines de lin augmentent l'adiponectine et peuvent freiner le développement de l'obésité ¹⁶⁴.

Les oméga-3 à longues chaînes (EPA, DHA)

Ces acides gras, que l'on trouve dans le poisson gras, les œufs de poule nourries au lin, certains compléments alimentaires, augmentent expérimentalement le niveau d'adiponectine ¹⁶⁵.

L'ail (extrait d'ail vieilli)

L'ail renferme des flavonoïdes et des composés soufrés. Les essais thérapeutiques utilisent une forme d'ail appelée extrait d'ail vieilli (*aged garlic extract*).

Une étude randomisée, contrôlée contre placebo, qui a duré six semaines, a montré que l'extrait d'ail vieilli (3,6 g/j) réduit les niveaux des cytokines TNF-alpha et IL-6 chez les adultes obèses ¹⁶⁶.

Le régime pauvre en purines

Les purines sont de petites molécules contenues dans les aliments d'origine animale et végétale; lorsqu'elles sont dégradées, elles génèrent de l'acide urique, dont environ 80% est excrété par les reins. L'acide urique est une substance intéressante pour l'organisme, qui l'utilise comme antioxydant pour neutraliser les radicaux libres.

Mais si on consomme trop de purines, on peut produire trop d'acide urique, lequel, en s'accumulant dans le sang conduit à une situation appelée hyperuricémie. L'hyperuricémie est responsable de la goutte. C'est aussi un facteur de risque de maladies cardio-vasculaires, rénales et métaboliques.

De plus, des chercheurs pensent que les coronavirus (et d'autres virus) utilisent des fragments de purines pour se reproduire ¹⁶⁷ auquel cas un régime riche en purines pourrait aggraver une infection, et les personnes qui souffrent d'hyperuricémie et de goutte pourraient avoir un risque élevé de complications ¹⁶⁸.

Pour réduire les purines de l'alimentation, il faut limiter fortement les aliments qui en contiennent beaucoup:

- boissons alcoolisées;
- abats: foie, ris de veau, rognons;
- anchois, sardines, hareng, maquereau, coquillages.

Le bœuf, le porc, la volaille, les autres poissons et fruits de mer, les asperges, le chou-fleur, les épinards, les champignons, les pois, les lentilles, les pois secs, les haricots, l'avoine, le son de blé et le germe de blé renferment des teneurs modérées de purine. On peut en consommer modérément.

Les probiotiques peuvent aussi influencer le métabolisme des purines, d'où l'intérêt de consommer des aliments fermentés.

Le magnésium

Le magnésium est un minéral essentiel, très présent dans le régime méditerranéen, puisqu'on le trouve dans les céréales complètes, les légumes verts à feuilles, les légumineuses, les noix, les eaux minéralisées. Il intervient dans des centaines de réactions enzymatiques dans le corps humain. Une consommation suffisante de magnésium, apporté par l'alimentation et/ou la supplémentation, peut prévenir les maladies métaboliques et l'inflammation ¹⁶⁹, qu'il s'agisse de la résistance à l'insuline ¹⁷⁰, de l'hypertension ¹⁷¹ ou de l'excès de graisses dans le sang ¹⁷².

Une étude d'intervention chez des personnes en surpoids a rapporté qu'un supplément de magnésium (500 mg de citrate de magnésium par jour pendant quatre semaines) entraîne des changements dans l'expression des gènes et des marqueurs qui suggèrent une amélioration de la santé métabolique ¹⁷³.

CHAPITRE 14

Vous êtes prédiabétique ou diabétique: votre système immunitaire est suractivé. Que faire?

Le 7 mai 2013, le physicien québécois Normand Mousseau apprend de son médecin une nouvelle redoutable: il est atteint de diabète de type 2.

On lui prodigue des conseils classiques et de bon sens: mieux manger en suivant les recommandations officielles de Santé Canada, perdre un peu de poids, faire du sport. Bien sûr des médicaments pour faire baisser sa glycémie lui sont prescrits, qu'il devra prendre à vie, s'agissant d'une maladie «*incurable*».

Normand Mousseau va fidèlement suivre ces préconisations. Mais devant des résultats bien maigres, inquiet du risque élevé de complications (maladies rénales et cardio-vasculaires, troubles de la vue, atteintes nerveuses...), il part à la recherche d'une alternative crédible, c'est-à-dire basée sur la science, dont il a fait son métier.

Le diabète de type 2 se manifeste par un taux de sucre dans le sang en permanence élevé. Cette glycémie élevée est causée par ce qu'on appelle une **résistance à l'insuline**.

L'insuline est une hormone fabriquée par des cellules spécialisées du pancréas, les cellules bêta. En temps normal, l'insuline conduit les cellules des muscles, du foie et les cellules grasses à capter le sucre sanguin pour l'utiliser comme source d'énergie, ou pour le stocker. Mais dans le diabète, les cellules ne répondent plus aux sollicitations de l'insuline: le sucre sanguin ne baisse plus suffisamment, même en présence de cette

hormone. Cette «résistance» s’installe généralement progressivement: en quelques années, voire quelques décennies, la glycémie à jeun s’élève, conduit à un prédiabète, puis à un diabète.

Si rien n’est alors fait, les cellules bêta du pancréas tentent de compenser la faible efficacité de l’insuline en en fabriquant toujours plus. Puis elles finissent par s’épuiser. Dès lors, les médicaments qui font baisser la glycémie ne suffisent plus; il faut administrer de l’insuline aux patients.

Le diabète a longtemps été considéré comme une maladie dont on ne guérit pas. Encore aujourd’hui, beaucoup de médecins, comme celui de Normand Mousseau, pensent qu’il en va ainsi, d’où le sombre pronostic de 2013. Mais Normand Mousseau, comme des milliers de personnes avant et après lui, en a guéri. Comment a-t-il fait? En cherchant une solution à ses problèmes de santé, le physicien québécois découvre la piste qui va changer son existence.

Vingt ans plus tôt, en 1992, des chercheurs américains ont publié une étude pour laquelle ils ont suivi des personnes ayant subi une chirurgie bariatrique – une réduction du volume de l’estomac afin d’ingérer moins d’aliments et de maigrir. Dans cette étude, les chercheurs témoignent d’un effet inattendu: les patients qui avaient un diabète de type 2 ou un prédiabète avant la chirurgie avaient **presque tous retrouvé des glycémies normales** après l’intervention et n’avaient plus besoin de traitement. Seuls 5% d’entre eux n’avaient enregistré aucun bénéfice sur leur glycémie ¹⁷⁴.

Cette étude va en inspirer d’autres, tout autant positives et porteuses d’espoir ¹⁷⁵, d’autant que l’on vient de découvrir que les cellules bêta du pancréas, qui fabriquent l’insuline, ne sont pas condamnées au déclin inéluctable, mais qu’elles peuvent dans certaines conditions se régénérer et se remettre à produire cette hormone.

Le diabète est donc réversible.

C'est l'interprétation qu'en fait, dès la fin des années 1990, une équipe de chercheurs britanniques de l'université de Newcastle dirigée par le Pr Roy Taylor. Taylor est sur la piste du diabète depuis plusieurs années. Il en a compris les principales étapes. Il cherche maintenant un moyen simple, non-invasif, de rendre la santé aux malades. Il arrive à la conclusion qu'un régime alimentaire qui mimerait les effets de la chirurgie bariatrique (déstockage massif des graisses corporelles) peut inverser un diabète.

En 2011, il montre dans une étude d'intervention qu'un régime hypocalorique de 8 semaines permet, outre la perte de poids, de normaliser la glycémie à jeun de patients diabétiques en 7 jours seulement. Et ce, alors même que leur traitement médicamenteux était arrêté pour l'expérience. La glycémie moyenne à jeun passe de 1,66 g/L à 1,06 g/L pour se stabiliser les semaines suivantes à 1,03 g/L. Puis graduellement c'est la sécrétion d'insuline qui revient à la normale. Parallèlement, comme l'avait prédit Taylor, le foie et le pancréas ont déstocké leurs graisses, et les cellules bêta du pancréas (qui sécrètent l'insuline) ont vu leur fonctionnement s'améliorer.

C'est ce protocole convaincant que Normand Mousseau choisit de suivre. En un peu plus d'un an, il passe de 103 à 75 kilos, un parcours qu'il a raconté dans son livre *Comment j'ai vaincu le diabète sans médicament*. Aujourd'hui il n'est plus diabétique (lire l'entretien [page 228](#)).

L'équipe de l'université de Newcastle a poursuivi ses recherches avec une étude randomisée appelée DiRECT (Diabetes Remission Clinical Trial) portant sur 306 participants diabétiques en relativement bonne santé. Ils ont été répartis au hasard dans l'un ou l'autre des groupes suivants: un groupe ayant un traitement conventionnel du diabète de type 2 et un groupe suivant un régime hypocalorique (825-853 kcal/jour) pendant trois à cinq mois, suivi d'une réintroduction graduelle des aliments et d'un programme de maintien du poids à long terme.

Après un an, 46% des patients ayant suivi le régime répondaient aux critères de rémission du diabète (hémoglobine glyquée HbA1c inférieure à 6,5% sans médicaments hypoglycémiants). Après deux ans, le taux de

rémission était de 36% dans le groupe qui avait suivi le régime, et 3% dans le groupe de contrôle ¹⁷⁶.

Il semblerait que ce régime fonctionne parce qu'il provoque un écart calorique très important par rapport à une alimentation normale: environ 800 calories (kcal) quotidiennes seulement, via des substituts de repas hypocaloriques et des légumes verts. Et la perte de poids, tout comme les améliorations métaboliques, sont durables: 6 mois après la fin des 8 semaines de régime, les participants ont stabilisé leur nouveau poids. Ce sont les personnes dont le diagnostic de diabète était le plus récent qui obtiennent les améliorations métaboliques les plus durables.

Selon Roy Taylor, si les diabétiques perdent rapidement 15% de leur graisse corporelle, cela peut reproduire chez eux les effets de la chirurgie bariatrique et les guérir du diabète (même s'ils reprennent un petit peu de poids par la suite). Simplement parce que les personnes éliminent rapidement leurs graisses excédentaires du foie et du pancréas. D'après Taylor, 94% de la masse corporelle perdue après 4 semaines de régime vient des réserves de graisses de l'organisme.

Les travaux de Taylor et d'autres nous disent avec éloquence que le diabète de type 2 est, dans la plupart des cas, une maladie du mode de vie liée à l'accumulation de graisses dans l'abdomen, et qu'on peut s'en débarrasser en quelques semaines en changeant de mode de vie.

Entretien avec **Normand Mousseau**



«Comment j'ai vaincu le diabète sans médicament»

**ormand Mousseau a tiré de son expérience un récit
autobiographique qui est aussi une excellente vulgarisation**

scientifique des causes de la maladie et des moyens de la guérir.

N La première partie du protocole de Newcastle, que vous avez suivi, consiste à consommer très peu de calories. Comment avez-vous fait pour respecter cette diète à la lettre?

Disons que la peur bleue (des complications du diabète, de mourir plus jeune) a l'avantage de la motivation. C'est un défi en soi, mais ça permet de guérir. D'abord, il faut bien se dire que cette diète-là est temporaire. On la fait jusqu'à ce qu'on atteigne notre cible et après, on arrête. En plus, on sait qu'au bout de ça, on n'aura plus de diabète.

Comment votre état de santé a-t-il évolué?

J'ai commencé mon régime mi-avril 2014, sans arrêter mon traitement médicamenteux. Je pesais alors 87 kg, contre 103 au moment où j'ai été diagnostiqué diabétique. Après deux jours, ma glycémie à jeun avait chuté à 0,85 g/L. J'ai donc décidé d'arrêter les médicaments. Sans médication, mais toujours au régime, j'ai vu ma glycémie à jeun remonter. Dès qu'elle a atteint 1,12 g/L, j'ai décidé de reprendre ma médication. Ce n'est qu'en août que je me suis remis sérieusement à mon régime durant deux semaines. En septembre 2014, ne pesant plus que 75 kg, ma glycémie à jeun était de 1,08 g/L et mon taux d'hémoglobine glyquée HbA1c de 5,5% et ce, sans aucune médication, alors que quatorze mois plus tôt, avec un diabète avancé, ma glycémie à jeun était de 2,61 g/L et mon taux d'HbA1c, de plus de 10%. Officiellement, je n'étais plus diabétique ni même prédiabétique! Depuis, ces valeurs ont encore baissé.

Vous craignez que le diabète puisse réapparaître?

On peut penser que j'ai une disposition génétique qui augmente mon risque. En plus, mon pancréas reste vulnérable, donc mon diabète pourrait réapparaître si je reprenais du poids, mais j'y suis vigilant. Je ne suis plus un régime spartiate comme au début, je m'autorise quelques écarts, mais je mange moins qu'avant et surtout beaucoup de légumes. C'est nécessaire pour maintenir mon poids.

Pourquoi les médecins ne sont pas plus nombreux à prescrire le protocole que vous avez suivi, et les malades à le suivre?

Ce protocole demande une discipline rigoureuse et un changement de vie profond. Tout le monde n'est pas prêt à s'y plier et il y a des gens chez qui ça ne marcherait pas. Donc beaucoup de patients continuent de s'en remettre aux médicaments. Mais depuis que mon livre est paru, j'ai reçu de très nombreux témoignages de personnes qui ont vaincu le diabète comme je l'ai fait.



Mince et diabétique: les pièges de l'indice de masse corporelle

On peut avoir un indice de masse corporelle (IMC) élevé sans être diabétique. Par exemple, dans une étude conduite par Roy Taylor, la moitié des participants ayant perdu 15% de leur poids initial et inversé leur diabète avaient à la fin de l'expérience un IMC plus bas, mais pourtant supérieur à 30 kg/m² ¹⁷⁷. Cela s'explique par le fait que chacun d'entre nous a une capacité individuelle à stocker des graisses sous la peau; lorsque ce seuil de stockage sous-cutané est dépassé, l'organisme doit utiliser d'autres sites de stockage, dont le foie et le pancréas, ce qui conduit au diabète. Ce concept permet de comprendre pourquoi tous les diabétiques de type 2 ne sont pas gros, au sens de l'indice de masse corporelle. En fait, on estime que 10% des diabétiques ont un IMC inférieur à 25, et ils étaient même 36% dans l'étude britannique UKPDS sur le diabète ¹⁷⁸. Il faut retenir que chacun d'entre nous peut développer un prédiabète ou un diabète lorsque notre seuil de graisse individuel est dépassé, malgré un IMC

qui ne nous fait pas entrer dans la catégorie des obèses. Il suffit d'ailleurs parfois de peu pour basculer dans la maladie: dans l'étude américaine dite des Infirmières (Nurses' Health Study), conduite par Harvard, la prévalence du diabète était quatre fois supérieure chez les femmes ayant un IMC compris entre 23 et 25, par rapport à celles ayant un IMC inférieur à 22 ¹⁷⁹ Déstocker les graisses du foie et du pancréas, même lorsqu'on a un IMC «normal», peut conduire à une rémission du diabète ¹⁸⁰.

De l'activation du système immunitaire à la résistance à l'insuline

Comme on l'a déjà vu dans le chapitre consacré à l'obésité (voir [page 212](#)), le tissu adipeux qui renferme les graisses corporelles est le point de départ d'une réponse inflammatoire à la surcharge de graisses ¹⁸¹. Le tissu adipeux se compose de plusieurs types de cellules, dont les adipocytes bien sûr, mais aussi des cellules immunitaires: les globules blancs macrophages et lymphocytes.

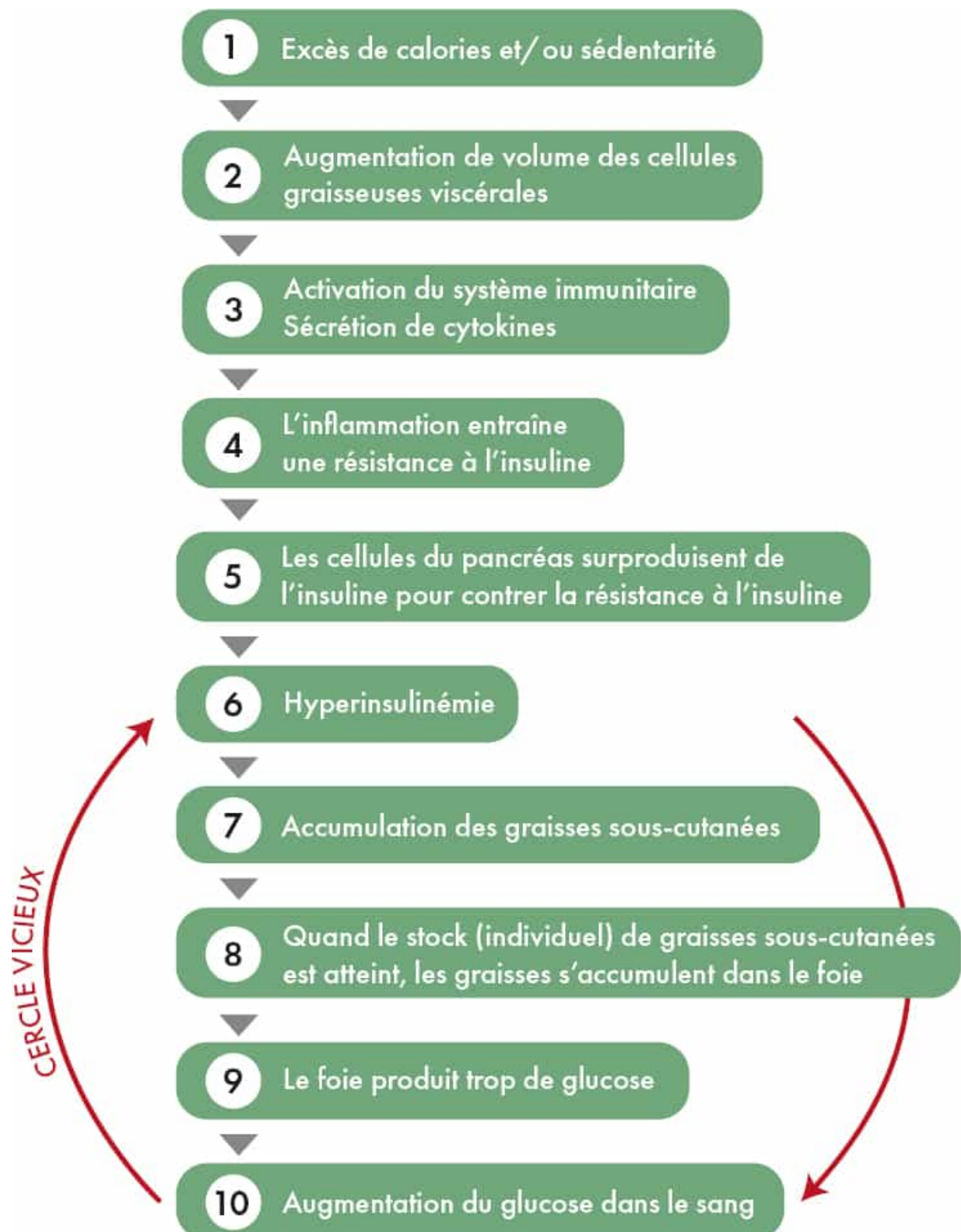
Lorsqu'on sait que le tissu adipeux des personnes obèses est infiltré par un nombre très important de macrophages, on comprend mieux comment l'obésité propage l'inflammation. Plus on est gros, plus on a de macrophages: **jusqu'à 40% du total des cellules du tissu adipeux** chez les plus obèses, contre 10% chez les maigres.

Ces globules blancs sont une source majeure de cytokines proinflammatoires (TNF-alpha, IL-6, IL-1-bêta), qui conduisent peu à peu à la résistance à l'insuline. Il s'agit en général d'un phénomène localisé, mais on trouve aussi des taux sanguins élevés de cytokines pro-inflammatoires dans le sang des personnes obèses résistantes à l'insuline, ce qui suggère que ces cytokines du tissu adipeux «fuient» dans la circulation sanguine et provoquent des résistances à l'insuline dans d'autres tissus ¹⁸².

Plus on trouve de marqueurs de l'inflammation dans le sang, plus le risque de diabète est élevé. Par exemple, pour chaque augmentation de 1 log mg/L du niveau de protéine C-réactive (CRP), le risque augmente de 26% ¹⁸³. Inversement, pour chaque augmentation de 1 log mg/mL du niveau d'adiponectine, ce risque diminue de 28% ¹⁸⁴.

Au fil des années, une série de réactions en cascade ayant pour point de départ l'emballlement du système immunitaire, conduit à la résistance à l'insuline, puis au prédiabète et si rien n'est fait, au diabète (voir figure page suivante). En effet, comme vous le voyez sur la figure, la sécrétion d'insuline augmente pour contrôler le glucose en excès, ce qui conduit à un cercle vicieux. Devenu de plus en plus gras (maladie du «foie gras» ou NAFLD/NASH), le foie exporte de plus en plus de graisses (triglycérideslipoprotéines de faible densité) vers les autres tissus et organes. Le pancréas chargé de produire de l'insuline est alors exposé à des taux de plus en plus importants de graisses et de leurs métabolites. Chez les personnes prédisposées ou plus sensibles, ce phénomène se traduit par un stress qui empêche les cellules bêta du pancréas de fonctionner correctement avec une baisse de l'insuline produite normalement après un repas, ce qui fait monter durablement la glycémie. Au moment du diagnostic de diabète, la fonction des cellules bêta est généralement réduite de moitié.

Comment on devient diabétique en 10 étapes



Glycémie élevée et infections

Les prédiabétiques et diabétiques ont un risque plus élevé d'infections que ceux qui sont en bonne santé et les complications sont aussi plus fréquentes et plus graves. Au printemps 2019, les diabétiques ont payé un lourd tribut à l'infection covid-19, que ce soit en termes de morbidité comme de mortalité [185](#).

On a vu que le système immunitaire est suractivé dans le diabète, et que l'inflammation est élevée. On pourrait penser que, confrontés à une infection, les diabétiques utilisent cette activation pour se protéger plus efficacement. En réalité, c'est le contraire qui se passe: le système immunitaire des diabétiques est moins performant. C'est notamment le cas de la première ligne de défense contre les microbes, l'immunité innée [186](#).

Il y a d'autres causes: certains germes s'attachent plus facilement aux récepteurs des cellules des muqueuses ou des cellules épithéliales du fait de leur teneur en sucres. Par exemple, la levure *Candida albicans*, à l'origine d'infections parfois difficiles à traiter, adhère plus facilement à des cellules de la bouche de diabétiques qu'à des cellules identiques de personnes en bonne santé [187](#). Cela semble être le cas pour le coronavirus responsable de la covid-19 (lire encadré page suivante).

Le risque de complications et de décès en cas de grippe ou de covid-19 pourrait donc être diminué avec un bon contrôle de la glycémie. Une étude chinoise rétrospective (conduite *a posteriori*, sur la base des dossiers sanitaires des patients) a trouvé que par rapport aux non-diabétiques, les diabétiques de type 2 infectés par le nouveau coronavirus nécessitaient plus d'interventions médicales et avaient une mortalité significativement plus élevée (7,8% contre 2,7%). Ils avaient aussi plus de lésions touchant plusieurs organes. Mais le risque de mourir diminuait lorsque leur glycémie était bien contrôlée [188](#).

Glycémie et coronavirus: une liaison dangereuse

Une glycémie élevée, que l'on soit diabétique ou pas, semble être un facteur de risque non seulement d'infection par le coronavirus responsable de la covid-19, mais aussi de complications ¹⁸⁹. Le coronavirus s'attache aux cellules humaines via un récepteur appelé ACE2. Plus il y a de récepteurs sur les cellules et plus il y a d'occasions pour le virus d'infecter une personne. Or les cellules des diabétiques comptent davantage de récepteurs ACE2, notamment dans les poumons ¹⁹⁰. Chez l'animal, un diabète augmente aussi le nombre de ces récepteurs dans les reins, le cœur, le pancréas ¹⁹¹. De plus, pour se lier aux récepteurs des cellules humaines, le virus utilise une protéine appelée Spike S (lire [page 284](#)). Une glycémie élevée pourrait favoriser la liaison de cette protéine virale au récepteur humain ACE2 en lui adjoignant des molécules de glucose, un processus appelé glycosylation. Elle pourrait aussi augmenter le nombre de ces récepteurs accompagnés de sucre, comme cela a été observé chez la souris ¹⁹², et donc permettre au virus d'infecter plus de cellules.

Pour compliquer le tout, il semble que la glycémie augmente temporairement en cas d'infection covid-19, que l'on soit ou non diabétique. Peut-être parce que le virus infecte les cellules du pancréas et réduit leur capacité à produire de l'insuline.

Tout cela doit être une incitation à tout mettre en œuvre, à l'approche de la saison froide – synonyme de risque viral plus élevé – pour réduire sa glycémie et son hémoglobine glyquée quand elles sont trop élevées. C'est possible dans la majorité des cas.

Que faire si on a une glycémie élevée?

Suivre le protocole de Newcastle

Le protocole mis au point par l'université de Newcastle passe par un régime hypocalorique brutal mais transitoire de quelques semaines et une perte de poids notoire (souvent 15 kilos). Il permet dans de nombreux cas de rompre la résistance à l'insuline et inverser prédiabète et diabète. Le régime est

conçu sur 8 semaines, mais certains patients sont en rémission après seulement 10 à 14 jours.

- Après 1 semaine: retour à une sensibilité normale du foie à l'insuline, ce qui se traduit par une glycémie normale.
- Après 4 à 8 semaines: retour à une réponse normale des tissus à l'insuline avec diminution graduelle de la graisse du pancréas et retour progressif de ses cellules bêta à un fonctionnement normal.

Selon le Pr Roy Taylor, dans plus de 80% des diabètes d'apparition récente (moins de 4 ans), on retrouve avec ce régime une glycémie normale. Pour les diabètes plus anciens (8-23 ans), le taux de succès est plus proche de 30 à 50%.

Un régime à 800 calories (kcal) par jour

Le régime quotidien original du protocole de Newcastle comprenait:

- Un substitut de repas liquide de la marque Optifast disponible sous forme de milk-shake ou de soupe. Il se composait de 46,4% de glucides, 32,5% de protéines et 20,1% de matières grasses ainsi que des vitamines et minéraux (*600 kcal*).
- Au moins **3 portions de légumes non-féculents** comme le brocoli, le chou-fleur, le céleri, le concombre, la laitue, la tomate, les champignons, les courgettes, les asperges, le poivron rouge et les germes de soja. L'usage d'aromates et d'épices était possible (*200 kcal*).
- Un minimum de **2 litres d'eau**.

Les patients de l'étude ont été invités à strictement éviter les aliments suivants:

- volaille, poisson, œufs et viande;
- pain, riz et pâtes;
- produits laitiers;
- féculents comme la pomme de terre et la patate douce;
- légumes secs;

- fruits;
- alcool;
- sel.

En réalité, si l'idée d'avaler des substituts de repas ne vous enthousiasme que modérément, sachez qu'il est possible de suivre un régime de type méditerranéen à index glycémique bas de moins de 1 000 calories par jour (kcal), tel celui conçu par mon amie, la diététicienne-nutritionniste Angélique Houlbart pour *Le Régime NASH*, le livre que nous avons écrit ensemble sur la maladie du foie gras.

Et si on ne veut pas ou ne peut pas suivre un régime hypocalorique, quelles sont les options?

De bons résultats ont pu être enregistrés avec des diètes végétariennes. Mais les alternatives les plus étayées sont un régime pauvre en glucides, de type Atkins ou très pauvre en glucides, de type cétogène.

L'exercice physique dans le régime hypocalorique

Attention, le Pr Taylor déconseille de faire du sport pendant la phase assez brutale de perte de poids, parce que *«l'exercice a tendance à être accompagné d'une compensation alimentaire»*. Ce phénomène de compensation expliquerait pourquoi certains ont du mal à perdre du poids ¹⁹³. L'exercice devrait être introduit dans la phase de stabilisation, puis progressivement augmenté.

Un régime pauvre en glucides

Un tel régime, aussi appelé low carb, vise un apport en glucides compris entre 30 et 200 g/j (au lieu de 300 g environ pour un régime occidental classique), ce qui correspond en général à moins de 40% des calories totales apportées par des glucides (au lieu de 50 à 55%). La diminution des

glucides par rapport à un régime classique est compensée par une augmentation des graisses, et dans une moindre mesure, des protéines.

Ces régimes sont efficaces pour traiter l'obésité et le diabète ¹⁹⁴. Ces dernières années, l'Association américaine du diabète et l'association britannique Diabetes UK ont toutes deux confirmé leur efficacité pour réduire le poids, améliorer la glycémie et contrôler les lipides sanguins chez les patients atteints de diabète de type 2 ^{195, 196}.

Le régime paléolithique

Le régime paléolithique, qui se rapproche de l'alimentation préagricole – celle de nos ancêtres chasseurs-cueilleurs –, a des effets bénéfiques sur la glycémie et la sensibilité à l'insuline ^{197, 198}. Il peut aussi être utilisé en traitement de la maladie dite «du foie gras» ou NAFLD/NASH, qui est liée à l'obésité et au diabète de type 2 ¹⁹⁹.

Le régime crétois

Le régime crétois ou méditerranéen est en mesure de réduire l'incidence du futur diabète de 19 à 23% ²⁰⁰, en particulier lorsqu'il est pauvre en glucides ²⁰¹.

Deux minéraux dont il ne faut pas manquer

Le magnésium est un minéral essentiel, présent dans les céréales complètes, les légumes verts à feuilles, les légumes secs, les noix. Il intervient dans des centaines de réactions enzymatiques.

Le manque de magnésium peut favoriser l'inflammation et les troubles vasculaires ^{202, 203}, le syndrome métabolique ²⁰⁴, le diabète de type 2 ²⁰⁵. Expérimentalement, un régime pauvre en magnésium modifie la sécrétion d'insuline et l'absorption du glucose ^{206, 207}.

Une étude d'intervention chez des personnes en surpoids a rapporté qu'un supplément de magnésium (500 mg de citrate de magnésium par jour pendant quatre semaines) entraîne des changements dans l'expression des gènes et des marqueurs qui suggèrent une amélioration de la santé métabolique [208](#).

Le zinc est un minéral dont le niveau est souvent bas chez les diabétiques de types 1 et 2 et les personnes ayant une glycémie élevée, notamment parce qu'elles éliminent plus de zinc dans leurs urines [209](#), [210](#).

Ce minéral joue un rôle très important dans l'action de l'insuline, le métabolisme des glucides et donc le risque de complications.

L'analyse des résultats de 22 études montre qu'un supplément de zinc réduit significativement le niveau d'hémoglobine glyquée HbA1c des personnes diabétiques d'environ 0,6% [211](#).

Pour situer l'ampleur de cet effet (même s'il est difficile de comparer réellement les deux interventions), il faut savoir que la metformine, médicament hypoglycémiant de référence, a permis une réduction similaire dans l'étude UK Prospective Diabetes, ce qui a entraîné une réduction du risque de décès liés au diabète de 42% [212](#).

Le zinc a également fait baisser le cholestérol total, le LDL-cholestérol et les triglycérides, tout en augmentant les niveaux de HDL-cholestérol (le «bon» cholestérol) chez les patients atteints de diabète de type 2. Il améliore aussi l'hypertension.

Le zinc intervient aussi dans la prévention du stress oxydant, qui est élevé dans le diabète. En effet, il y a du zinc dans une enzyme antioxydante clé, la superoxyde dismutase; une carence en zinc altère la synthèse de cette enzyme et conduit à une augmentation du stress oxydatif.

Enfin, les études expérimentales montrent que l'efficacité des globules blancs des diabétiques est perturbée en cas de déficit en zinc ²¹³.

Les doses préconisées par les chercheurs sont des doses légèrement supérieures aux doses physiologiques, soit 20 à 30 mg par jour sous la forme de citrate, sulfate ou gluconate de zinc.

Il faut éviter de prendre des doses élevées de zinc (plus de 50 à 100 mg/j) car elles affectent l'immunité par abaissement du niveau de cuivre ²¹⁴. Dans une étude de Harvard, des doses de 100 mg par jour ont été associées à une augmentation sensible du risque de cancer de la prostate (multiplié par 2,37) ²¹⁵. En plus, un excès de zinc dans le sang favorise les caillots, ce qu'il faut absolument éviter en cas d'infection virale de type covid-19 ²¹⁶.

Les extraits et protéines de soja (*Glycine max (L.) Merr.*)

Le soja renferme des flavonoïdes appelés isoflavones, mais aussi des phytates et des saponines. Dans une étude contrôlée et randomisée qui a duré 3 mois, les extraits riches en isoflavones ou les protéines de soja (équivalents à un régime riche en soja apportant 50 à 90 mg d'isoflavones par jour) ont diminué l'hémoglobine glyquée et amélioré la sensibilité à l'insuline de personnes diabétiques ²¹⁷.

Ces suppléments ont également fait baisser la pression artérielle diastolique, et réduit le risque d'accident vasculaire cérébral.

Les chercheurs ont cependant observé une diminution de la fonction thyroïdienne chez les personnes qui prenaient des extraits riches en isoflavones. Concrètement, cela signifie que si vous optez pour ce type de supplémentation, la fonction thyroïdienne (TSH, hormone T4) devrait être suivie par le médecin.

Le soja pourrait agir sur la glycémie en freinant l'absorption de glucose dans l'intestin grêle, par inhibition d'une enzyme appelée alpha-glucosidase

CHAPITRE 15

Vous avez un risque cardio-vasculaire: votre système immunitaire est suractivé. Que faire?

Au cours de l'année 1640, le médecin britannique William Harvey (1578-1657) a entrepris de faire bouillir des foies, des rates, des poumons et des reins. Harvey n'inaugurait pas une recette de la cuisine anglaise. Il voulait apporter aux sceptiques une nouvelle preuve que le sang circulait bien comme il l'avait décrit douze ans plus tôt, dans un ouvrage intitulé *De motu cordis*.

Après les avoir fait bouillir, il a disséqué les organes jusqu'à ce qu'il puisse distinguer ce qu'il a appelé des *capillaments* – les capillaires (il s'agissait en réalité de petites veines et artères, car les vrais capillaires ne seront mis en évidence qu'en 1661).

Son livre donnait avec justesse un aperçu de la circulation sanguine, se mouvant comme dans un cercle depuis le cœur jusqu'aux organes, puis aux veines et revenant au cœur.

Jusque-là, la vision qui prévalait était celle décrite par les Grecs anciens: on pensait que les artères et les veines étaient séparées par un liquide appelé *parenchyme*. En France en particulier, où le raisonnement scientifique devait nécessairement prolonger les vues héritées de la Grèce antique par opposition à la pure observation expérimentale, les déclarations de Harvey sur la circulation passaient mal (lire encadré ci-dessous).

La circulation sanguine, pomme de discorde entre Angleterre et France

William Harvey fut la bête noire de Jean Riolan (1580-1657), alors chef spirituel de la faculté de médecine de Paris, et considéré comme le meilleur anatomiste d'Europe. Riolan défendait une médecine traditionaliste inspirée de Galien. Il avait abandonné la dissection en 1633 pour devenir le médecin de Marie de Médicis. Après le décès de la reine en 1642, il était revenu à la faculté pour découvrir un paysage médical profondément transformé.

La mainmise de la faculté sur les idées médicales était menacée par les salons, les académies et les correspondances entre médecins. La théorie de Harvey s'épanouissait dans ce nouveau terreau comme de la mauvaise herbe.

Ayant fini par admettre que le sang circulait bien, mais seulement dans l'aorte et la veine cave et, très lentement, passant par le cœur deux à trois fois par jour, là où Harvey situait ce passage toutes les deux heures, Riolan n'en mena pas moins un combat acharné contre Harvey et sa théorie de la circulation. Harvey, en réponse, l'invitant à tester son hypothèse en menant «une simple expérience» sur un animal vivant.

Vers la fin de sa vie, cependant, Riolan proposa à Harvey un compromis, en avançant le concept d'une «circulation hippocratique». Mais pour William Harvey, l'affaire était déjà entendue et le débat clos [219](#).

En 1661, la découverte des capillaires par l'italien Marcello Malpighi enflamma à nouveau les discussions. Pendant près de deux siècles, l'idée dominante sera que ces vaisseaux ne sont guère plus que des canaux percés au sein des tissus qui les entourent.

Mais en 1839, l'Allemand Theodor Schwann décrivit le premier, à partir d'observations faites au microscope dans la queue des têtards, ce qui sera plus tard (1861) appelé **endothélium** par le Suisse Wilhelm His: *«des vaisseaux capillaires, pleinement développés et jeunes, sont comme entourés d'une membrane mince, mais nettement perceptible, qui ne présente aucun arrangement fibreux. La variation dans l'épaisseur de cette membrane explique pourquoi nous ne pouvons pas la distinguer dans tous les vaisseaux capillaires.»* ²²⁰

L'endothélium, un rôle clé dans l'inflammation

Comme l'avait parfaitement compris William Harvey – au contraire de Jean Riolan –, le sang circule dans des vaisseaux, sous l'action de la pompe qu'est le cœur. L'endothélium est la couche de cellules qui sépare le sang des tissus, un véritable lieu d'échange entre les deux. On le trouve dans les artères, les veines, les capillaires mais aussi le système lymphatique. Les chiffres impressionnent: 10 milliards de cellules occupant une superficie de 7 m² et pesant 1 à 1,8 kg, soit environ 1,4% de la masse corporelle totale. Les cellules de l'endothélium sont extrêmement actives, puisqu'elles interviennent dans la coagulation et le remodelage des vaisseaux. Elles laissent passer les gaz, ions, solutés, liquides, du sang aux compartiments interstitiels. Les ions et d'autres substances permettent aussi aux vaisseaux de changer de diamètre en produisant un gaz, le monoxyde d'azote (NO).

Lorsque le NO n'est plus produit en quantité suffisante ou qu'il n'est plus assez disponible, l'endothélium ne remplit plus correctement ses fonctions; c'est ce que les médecins qualifient de *dysfonction endothéliale*. Les vaisseaux se dilatent moins ou se rigidifient et des caillots peuvent se former.

Cette dysfonction est une caractéristique de l'hypertension et de l'athérosclérose, deux conditions qui mènent aux maladies coronariennes. Mais on la retrouve aussi dans bien des troubles et maladies, comme le diabète, la maladie d'Alzheimer, les cancers, les maladies rénales, les

dysfonctions érectiles, l'ostéoporose, les maladies de la rétine. Fait intéressant, les premiers signes de dysfonction endothéliale peuvent même être décelés chez des adolescents ²²¹.

Facteurs de risque cardio-vasculaires

- Hérité
- Âge avancé (peut-être par augmentation des mutations de l'ADN des mitochondries)
- Diabète
- Dyslipidémie
- Hypertension
- Tabagisme
- Obésité
- Hyperglycémie, résistance à l'insuline
- Apnée du sommeil
- Homocystéine
- Insuffisance rénale
- Maladies inflammatoires chroniques
- Infections chroniques
- Stress
- Syndrome des ovaires polykystiques

La dysfonction endothéliale est donc une rupture de l'état d'équilibre, ou d'harmonie qui devrait régner dans les vaisseaux sanguins. Et nous savons maintenant que toute rupture de cette homéostasie est un signal d'alarme

pour le système immunitaire et le déclenchement d'une suractivation, qui, si elle n'est pas résolue, peut être dangereuse, avec un recrutement de globules blancs qui vont entretenir une inflammation pouvant devenir générale.

Tout ce qui permet la restauration de la fonction endothéliale contribue à la santé métabolique et diminue le risque d'accident cardio-vasculaire ²²².

Et revoilà les mitochondries!

En vieillissant, les mitochondries sont soumises à un bombardement intense de radicaux libres et autres RONS (voir [page 70](#)), ce qui favorise l'oxydation de leurs protéines et une augmentation des mutations de l'ADN mitochondrial, dans le cœur mais aussi probablement dans l'endothélium. Le vieillissement accéléré des cellules endothéliales pourrait altérer les propriétés physiologiques de l'endothélium et favoriser la progression des maladies cardio-vasculaires par augmentation de l'inflammation et d'autres phénomènes indésirables ²²³. Pour connaître les moyens de préserver les mitochondries, lire [page 66](#).

Pratiquer une activité physique

Une méta-analyse récente a montré que l'activité physique améliore la fonction endothéliale chez les personnes à risque cardio-vasculaire élevé ²²⁴. Une autre méta-analyse de patients atteints de diabète de type 2 a également révélé un effet bénéfique de l'augmentation de l'activité physique sur la fonction endothéliale ²²⁵.

Lorsque la sensibilité à l'insuline s'améliore (lire [page 234](#)), c'est également le cas de la fonction endothéliale ²²⁶.

Perdre du poids

Le simple fait de perdre du poids quand on a un surplus de graisses corporelles bénéficie à la fonction endothéliale, avec une diminution de l'inflammation [227](#), [228](#).

Il faut noter que dans une étude portant sur des patients atteints de syndrome métabolique, la réduction du tour de taille, plutôt que celle de l'indice de masse corporelle, a été associée à une amélioration de la fonction endothéliale [229](#).

Arrêter de fumer

Le tabagisme est associé à une altération de la fonction endothéliale proportionnelle à la dose et potentiellement réversible [230](#). Le tabagisme passif a lui aussi des conséquences négatives sur l'endothélium, qui dépendent de la dose à laquelle on est exposé [231](#). Dans une étude prospective récente, l'intensité du tabagisme était associée de manière indépendante à un dysfonctionnement endothélial. Le simple fait d'arrêter le tabac, même si cet arrêt faisait grossir, a conduit à une amélioration de la fonction endothéliale [232](#).

Bien choisir son alimentation

Le régime crétois

Les Drs Michel de Lorgeril et Serge Renaud ont démontré dans les années 1990, avec l'étude de Lyon (Lyon Diet Heart Study, lire encadré page suivante), les bienfaits d'un régime méditerranéen/crétois, chez les patients qui se remettent d'un infarctus du myocarde [233](#). D'autres études, depuis, l'ont confirmé [234](#).



Le régime crétois ou méditerranéen améliore en quelques semaines la fonction endothéliale chez les personnes en bonne santé ²³⁵. Et il réduit la dysfonction endothéliale et l'inflammation vasculaire chez les patients atteints de syndrome métabolique ²³⁶. D'une manière générale, que l'on soit en surpoids ou pas, c'est par son fort impact sur la fonction endothéliale et l'inflammation, mais aussi la fluidité du sang, que ce régime semble prévenir les maladies vasculaires ²³⁷.

Une découverte majeure: l'étude Lyon Diet Heart Study

Au milieu des années 1980, deux médecins français, le Dr Serge Renaud et le Dr Michel de Lorgeril ont émis l'idée iconoclaste pour l'époque que pour diminuer le risque de crise cardiaque, le plus important n'était pas de faire baisser le cholestérol sanguin mais la propension à développer des caillots dans les artères. *«Pour cela, explique Michel de Lorgeril, il fallait trouver un moyen de diminuer la*

réactivité des petites cellules appelées plaquettes qui sont à l'origine de la formation des caillots.»

Michel de Lorgeril est bien placé: cardiologue, il a conduit des recherches sur les plaquettes. De son côté, Serge Renaud a consacré sa carrière à l'étude du rôle des graisses de l'alimentation sur la réactivité des plaquettes. Tous deux pensent qu'une alimentation qui apporterait certaines graisses en quantité significative diminuerait le risque de caillots et donc le risque d'infarctus. À l'époque, des études épidémiologiques ont montré que les populations les moins touchées par les infarctus et les accidents vasculaires cérébraux sont les Grecs et les Japonais. Le modèle alimentaire grec (méditerranéen) étant le plus proche des habitudes françaises, c'est celui-ci qui sera retenu pour une étude d'intervention conduite dans la région lyonnaise, d'où son nom.

Plus de 600 patients cardiaques furent recrutés au début des années 1990. Une partie devait suivre les conseils donnés habituellement par les cardiologues à leurs patients cardiaques, c'est-à-dire le régime «prudent» préconisé par la Société américaine de cardiologie qui a pour objectif la baisse du cholestérol sanguin: peu de graisses (moins de 30% des calories) et en particulier peu de graisses animales, peu de cholestérol alimentaire (moins de 200 mg/j). Cela se traduisait par moins de viandes grasses et de charcuteries, moins de fromages et autres produits laitiers gras, quasiment pas d'œufs, de crustacés, crevettes et poissons gras, de noix, amandes, arachides, avocat... Dans le même élan anticholestérol, ils devaient consommer les prétendues bonnes huiles végétales de tournesol, maïs, soja et pépin de raisin et des margarines issues des mêmes huiles. L'autre groupe devait adopter une diète expérimentale proche du modèle «méditerranéen», l'accent étant surtout mis sur la qualité des graisses: huile d'olive ou huile de colza plus une margarine expérimentale à base d'huile de colza.

En mars 1993, les résultats se dessinent: ils sont étonnants. Il y a eu 20 décès dans le groupe qui suivait les recommandations classiques des cardiologues, mais seulement 8 dans celui qui suivait la diète expérimentale comprenant des graisses de qualité, soit une diminution du nombre de décès de 70%!

Les résultats de l'étude de Lyon furent publiés en deux temps (1994 et 1999). Au final, tous les risques (de décès, de décès cardiaque, de nouvel infarctus et de toutes les autres complications coronariennes) furent réduits par le nouveau régime d'au moins 50%, et jusqu'à 70% pour certaines complications. Il y a eu également moins d'accidents vasculaires cérébraux. Selon Michel de Lorgeril, *«jamais aucun traitement n'avait montré – et n'a montré à ce jour – une efficacité préventive comparable! C'était une découverte majeure! En plus de la protection cardio-vasculaire, nous avons enregistré moins de cancers dans le groupe "méditerranéen". Et enfin, l'espérance de vie était augmentée de près de 50%»*.

Le régime crétois ou méditerranéen n'est pas particulièrement pauvre en graisses, mais il apporte peu de graisses saturées (qui sont issues principalement du fromage, mais aussi présentes en moindre quantité dans les viandes et charcuteries).

Il apporte surtout les graisses mono-insaturées de l'olive et de l'huile d'olive, peu sensibles à l'oxydation, et des acides gras polyinsaturés des familles oméga-6 et oméga-3. Ces graisses insaturées réduisent l'adhésion des globules blancs à l'endothélium lorsqu'il fonctionne mal, ce qui empêche les phénomènes inflammatoires ²³⁸. Les acides gras polyinsaturés semblent protéger l'endothélium selon le même mécanisme mais en favorisant aussi la synthèse de monoxyde d'azote NO ²³⁹.

L'étude de Lyon utilisait une margarine expérimentale à base d'huile de colza, riche en acide alpha-linolénique, le chef de file des oméga-3, que les populations méditerranéennes se procurent traditionnellement en mangeant des noix. On peut aussi en trouver dans les graines de lin ²⁴⁰.

Il ne faudrait pas en tirer la conclusion qu'il suffit d'avaler beaucoup de graisses mono-insaturées et polyinsaturées pour faire du bien à l'endothélium. Une étude a évalué sur des volontaires en bonne santé les

effets de régimes riches en graisses mono-insaturées ou en graisses polyinsaturées, avec peu de fruits et légumes. Après trois semaines, les deux régimes ont provoqué une baisse de la dilatation des vaisseaux. Mais lorsque les volontaires ont ajouté deux verres de vin rouge par jour ou des fruits et légumes à leur alimentation, l'endothélium a retrouvé des capacités normales de vasodilatation ²⁴¹. C'est un message important adressé à celles et ceux qui suivent un régime low carb ou cétogène; ils devraient consommer des quantités conséquentes d'antioxydants naturels comme les fruits, légumes, thé, tisanes, et le cas échéant boire du vin rouge avec modération (lire encadré ci-dessous).

Si vous souffrez d'hypertension, sachez qu'une étude a montré que la vasodilatation liée à l'endothélium augmente de 6% avec chaque portion supplémentaire quotidienne de fruits ou légumes ²⁴² ce qui permet de résoudre l'hypertension.

Un régime antioxydant

Les études épidémiologiques (qui ont leurs faiblesses) rapportent que les personnes dont l'alimentation est la plus antioxydante ont généralement un risque plus faible de maladies cardiaques. Une étude américaine récente a trouvé que la capacité antioxydante totale (TAC), mesurée dans l'alimentation et par la prise de suppléments, est liée à une baisse des facteurs de risque cardio-vasculaires (triglycérides, résistance à l'insuline, protéine C-réactive). Les aliments ou suppléments contribuant le plus à la TAC étaient le thé, les suppléments antioxydants, les végétaux, le jus d'orange, les baies, le vin. Les consommateurs de suppléments antioxydants avaient une TAC plus élevée de 60% que les non-consommateurs ²⁴³. D'autres études ont trouvé qu'une TAC élevée est associée à une réduction de la mortalité cardio-vasculaire et de la mortalité totale ^{244, 245}.

Les polyphénols

Les polyphénols sont des antioxydants présents en force dans le régime méditerranéen puisqu'on les trouve dans les fruits, les légumes, les aromates, les céréales complètes, l'olive, les légumes secs, le vin (rouge en particulier). Il y en a aussi beaucoup dans le chocolat, le thé, le café, qui ne font pas partie du régime méditerranéen traditionnel, mais sont consommés partout sur la planète.

Les polyphénols ont plusieurs propriétés intéressantes pour l'endothélium ²⁴⁶: ils neutralisent les radicaux libres et RONS, directement mais aussi indirectement, en augmentant les enzymes antioxydantes du corps comme la glutathion peroxydase. Ils favorisent aussi la dilatation des vaisseaux.

Une étude d'intervention a montré qu'une alimentation riche en polyphénols améliore la fonction endothéliale de personnes hypertendues: il s'agissait de consommer six portions de fruits et légumes par jour, dont une portion de baies et 50 grammes de chocolat ²⁴⁷.

Parmi les polyphénols, la grande famille des flavonoïdes compte plus de 8 000 membres. On en consomme en moyenne 1 gramme par jour, et même plus si on mange beaucoup de végétaux. En quantité, c'est largement supérieur à ce que peuvent représenter les vitamines C et E, les caroténoïdes de l'alimentation (moins de 300 mg/j).

L'huile d'olive

L'huile d'olive vendue en France est majoritairement vierge. L'huile d'olive peut améliorer la fonction endothéliale; d'une manière générale elle est considérée comme bonne pour la santé cardio-vasculaire ²⁴⁸. Ces bénéfices ont été attribués, on l'a vu, à sa teneur élevée en acides gras mono-insaturés (acide oléique) mais elle contient aussi des quantités élevées de polyphénols (jusqu'à 1 000 mg/kg) et d'autres constituants. Les principaux composés phénoliques présents dans l'huile d'olive vierge sont l'hydroxytyrosol et le tyrosol sous la forme de leurs sécoiridoïdes (monoterpènes) respectifs: l'oleuropéine et le ligstroside.



Sachant que les polyphénols sont exprimés par l'olivier pour se défendre contre les maladies, il y en a davantage dans les huiles bio. C'est une raison supplémentaire de choisir ces huiles-là.

L'huile d'olive vierge apporte aussi des phytostérols, et des membres de la famille des terpènes, tous intéressants pour l'endothélium ²⁴⁹. Les terpènes sont assez peu connus du grand public, mais ils sont antiinflammatoires et, expérimentalement, ils peuvent empêcher des cellules abîmées, précancéreuses, de devenir cancéreuses. L'huile d'olive est l'huile végétale qui contient le plus de squalène, un terpène: jusqu'à 700 mg/100 g, contre 20 à 35 pour l'huile de maïs ²⁵⁰. Ce squalène est antioxydant; on en trouve en abondance dans la peau, qu'il peut protéger du vieillissement par les ultraviolets, et dont il aide aussi à conserver la teneur en eau.

Le vin rouge

Le sujet de la consommation de vin en relation avec la santé est extrêmement sensible. Depuis les observations de Serge Renaud et Michel de Lorgeril dans les années 1990 sur le French Paradox (lire encadré page suivante), l'idée s'est répandue que les personnes qui boivent du vin rouge avec modération (1 à 2 verres par jour) risquent moins de mourir d'un infarctus que celles qui ne boivent pas, ou que celles qui boivent beaucoup.

Depuis, de très nombreuses études épidémiologiques ont rapporté que les personnes qui consomment régulièrement un peu d'alcool ont un risque de mortalité cardio-vasculaire réduit ^{251, 252, 253}.

Du point de vue de la santé publique, on peut comprendre qu'il soit délicat de promouvoir des études qui attribuent un rôle positif à la consommation de vin ou d'alcool, fût-elle modérée, alors qu'une partie de la population est dépendante, que l'alcool lui-même peut favoriser l'apparition de certains cancers, et qu'il est impliqué dans les accidents de la route.

Le French Paradox

Dans les années 1980, la presse américaine a commencé de faire état d'une situation française paradoxale: en dépit d'une consommation élevée de graisses, notamment saturées (beurre, fromage), les Français

étaient largement épargnés par les maladies cardio-vasculaires qui sévissaient ailleurs. Le Français Serge Renaud explorant activement la question, la chaîne CBS lui donne la parole en novembre 1991 dans un documentaire du journaliste Morley Safer intitulé *«The French Paradox»*. Serge Renaud y explique que le taux d'infarctus est deux fois plus bas en France que dans les pays occidentaux, et la mortalité coronarienne plus basse (Grèce incluse, mais Crète exclue). *«Pourquoi?»* demande alors le journaliste. *«Je pense que c'est dû à l'alcool»*, répond Renaud. Chiffres à l'appui, il attribue cette protection à une consommation régulière de vin rouge au repas: à l'époque, 60 litres par personne et par an, contre 7,5 litres aux États-Unis. Le documentaire se conclut sur l'image de Morley Safer tenant un verre de vin: *«Si les Français sont protégés des maladies cardiaques, c'est peut-être grâce à ce verre.»* L'émission connaît un retentissement considérable, non seulement en Amérique du Nord, où la consommation de vin rouge bondit de 40%, mais aussi, par ricochet dans tous les pays occidentaux. En 1992, le concept est repris par Serge Renaud et Michel de Lorgeril dans une étude qui tend à prouver que la consommation régulière de vin rouge fluidifie le sang et prévient ainsi les infarctus ²⁵⁴.

C'est probablement pour ces raisons que des médecins et chercheurs tentent depuis quelques années de prouver que la protection cardio-vasculaire mise en évidence dans les études épidémiologiques est illusoire. Elle serait notamment due au fait que parmi les abstinents, on compte des ex-buveurs ayant arrêté pour raisons de santé ^{255, 256, 257}. Le problème, c'est que pour parvenir à cette conclusion, ils se livrent eux-mêmes à des contorsions statistiques ou utilisent des outils contestables ^{258, 259, 260}. Le concept du French Paradox est lui-même vivement attaqué en France, comme ce fut le cas le 7 février 2018 par l'exministre de la Santé Agnès Buzyn: *«On a laissé penser à la population française, disait-elle, que le vin serait protecteur, qu'il apporterait des bienfaits que n'apporteraient pas les autres alcools. C'est faux scientifiquement, le vin est un alcool comme un autre.»*

Si le vin est un alcool comme un autre, il faut accepter qu'il en ait toutes les propriétés, y compris positives. Certes, il est difficile de prouver qu'il y a dans les études épidémiologiques une relation de cause à effet entre la consommation modérée d'alcool et un faible risque d'infarctus, puisqu'il s'agit d'études d'observation ne rapportant qu'une association.

Cependant, si l'on considère l'ensemble des données scientifiques ²⁶¹, et notamment les essais cliniques et les études chez l'animal (lire encadré ci-dessous) ²⁶², les preuves en faveur d'une consommation modérée de vin ou d'alcool paraissent convaincantes ²⁶³, si bien que les auteurs d'un article récent concluent que *«pour les personnes qui boivent un à deux verres par jour, il y a des preuves substantielles et consistantes d'une association bénéfique avec le risque cardio-vasculaire, par rapport à celles qui n'ont jamais bu d'alcool. Cette relation remplit les critères du lien de cause à effet»* ²⁶⁴.

Quand l'alcool fait vivre plus longtemps

Le petit ver *Caenorhabditis elegans* est un modèle expérimental reconnu pour explorer scientifiquement les facteurs qui ont une influence sur la longévité. L'alcool à dose modérée étant associé à une mortalité cardio-vasculaire plus faible dans les études chez l'homme, des chercheurs ont voulu savoir comment ce nématode réagit lorsqu'il y est exposé. Ils ont trouvé que l'alcool diminue l'espérance de vie de *C. elegans* lorsque les doses sont élevées, ce qui est conforme à l'épidémiologie. En revanche, ils ont constaté que de faibles niveaux d'alcool sont «étonnamment bénéfiques» à la longévité de ce petit ver ^{265 266}.

Selon Michel de Lorgeril, qui reste la référence en matière de recherches sur l'alcool et la santé, les bénéfices de l'alcool s'expliquent par le fait qu'à

doses faibles à modérées, l'éthanol, un peu à la manière de l'aspirine, diminue le risque de caillots pouvant obstruer les vaisseaux sanguins. Il favorise aussi la dilatation des vaisseaux en augmentant le niveau de monoxyde d'azote NO.

Plus récemment, la recherche a mis en évidence un effet appelé **préconditionnement**. Si on expose des tissus ou un organe à de courtes périodes au cours desquelles l'apport de sang et d'oxygène sont réduits (ischémie), tissus ou organe peuvent survivre par la suite à une ischémie même prolongée qui, normalement, a des effets néfastes ²⁶⁷. Or plusieurs études, dont une menée par l'équipe de Michel de Lorgeril ²⁶⁸ ont démontré que l'éthanol exerce ses effets cardioprotecteurs en partie en induisant des mécanismes de type preconditionnement. Donc, boire régulièrement un peu d'alcool permettrait d'éviter des lésions cardiaques en cas d'infarctus.

Parmi les alcools – et en dépit de la perception négative qu'en a Madame Buzyn – le vin offre bien un profil particulier. Par exemple, dans une étude qui comparait les effets de l'eau, du vin rouge, de la bière et de la vodka chez de jeunes sujets en bonne santé, seul le vin rouge a affecté la fonction endothéliale et augmenté considérablement les taux plasmatiques de NO ²⁶⁹.

Dans une autre étude, on a donné à des volontaires du vin rouge ou blanc, à hauteur de 4 mL/kg de poids corporel avec un repas léger, soit l'équivalent d'un à deux verres de vin. Le vin rouge, comme le vin blanc, a amélioré la dilatation des vaisseaux par l'endothélium six heures plus tard, alors même que les taux d'alcoolémie étaient revenus aux valeurs de base ²⁷⁰.

Le vin, en effet, ne contient pas que de l'éthanol; il renferme des polyphénols et du resvératrol qui ont des effets bénéfiques sur la fonction vasculaire et la pression artérielle ²⁷¹. Le vin rouge et les composés du vin rouge réduisent la pression artérielle et améliorent les fonctions endothéliales et la production de NO de personnes jeunes en bonne santé

[272](#). De même, une diminution de la pression artérielle a été observée après la consommation de vin rouge et de composés de vin rouge chez les hommes à haut risque cardio-vasculaire [273](#).

Les effets combinés de l'éthanol et des polyphénols sur le NO et par conséquent sur la fonction endothéliale pourraient avoir une grande importance pour la santé, car, on l'a vu, la fonction endothéliale est un indicateur précoce de l'athérosclérose et des lésions vasculaires [274](#). Il est même possible que l'espèce humaine en tire parti depuis très longtemps: en effet, si on ne boit du vin que depuis 3 000 ans environ, on consomme de l'alcool depuis plusieurs millions d'années! (lire encadré ci-dessous).

L'alcool et l'évolution

Pourquoi les personnes qui boivent régulièrement un peu d'alcool (environ un verre quotidien chez la femme, deux chez l'homme) jouissent-elles d'une meilleure santé que celles qui ne boivent jamais? La réponse, selon Robert Dudley, un chercheur de l'université du Texas, est à chercher du côté de l'évolution. L'alimentation de tous les primates frugivores (y compris les hominoïdes) depuis 40 millions d'années est caractérisée par la consommation de fruits mûrs, qui renferment un peu d'éthanol (environ 1%). La compétition pour ces fruits est intense chez les primates car un fruit mûr est sensiblement plus riche en micronutriments et les individus qui en mangent régulièrement résistent mieux que les autres aux infections et aux maladies. La sélection naturelle a probablement favorisé les primates qui décelaient l'odeur de l'alcool et l'appréciaient... en petite quantité. Il faut noter en effet que les primates évitent les fruits trop mûrs, pas assez sucrés et trop alcoolisés. Première conclusion: si l'alcool à dose régulière et modérée était néfaste à la santé, nos ancêtres amateurs de fruits mûrs n'auraient pas eu d'avantage sélectif sur leurs congénères. Deuxièmement, nous sommes probablement génétiquement faits pour consommer cet alcool au repas, et non en dehors.

La santé cardio-vasculaire pouvant être optimisée par d'autres moyens que l'alcool, il n'y a pas de raison de se mettre à boire si on était jusqu'ici abstinent. Cependant, si vous envisagez de le faire, vérifiez d'abord auprès de votre médecin que vous n'avez pas de contre-indications. Les malades qui ont subi un infarctus peuvent théoriquement boire du vin, une étude française ayant conclu que par rapport aux non-buveurs, ceux qui consomment du vin (2 à 4 verres par jour) ont environ deux fois moins de risque de connaître des complications vasculaires ²⁷⁵. Malgré tout, chaque cas est particulier et seul votre médecin saura vous conseiller. Même à dose faible, l'alcool peut être dangereux!

Et si vous buvez régulièrement de l'alcool, parlez-en aussi à votre médecin, qui saura vous dire si votre consommation est raisonnable et compatible avec votre mode de vie et votre santé physique et psychique. La consommation d'alcool est notamment associée à un risque accru de cancer du sein chez la femme.

En pratique, il ne faudrait pas dépasser un à deux verres de vin rouge par jour, de préférence bio, pris pendant un repas de type méditerranéen, avec de l'huile d'olive, dans la mesure où il semble y avoir une synergie entre les composés phénoliques du vin et de l'huile d'olive ²⁷⁶.

Les vins les plus intéressants pour la santé cardio-vasculaire, selon le Pr Roger Corder (université Queen Mary de Londres), qui a analysé (il y a quelques années) leur teneur en polyphénols, seraient:

- les bordeaux dans leur ensemble;
- en Bourgogne, les pommards;
- dans le Sud-Ouest, les cahors et madiran;
- en Languedoc, les minervois;
- les côtes-du-rhône.

La palme reviendrait, selon lui, au madiran (Gers).

Le soja

Le soja ne fait pas partie du régime méditerranéen, mais les isoflavones qui lui confèrent ses propriétés peuvent être trouvés dans des aliments consommés par les populations méditerranéennes comme les pois chiches ou encore la réglisse.

Les études épidémiologiques et expérimentales associent la consommation de soja à une protection cardio-vasculaire. Une grande étude récente de Harvard a trouvé que les personnes consommant le plus d'isoflavones du soja ont un risque plus faible de maladies coronariennes par rapport à celles qui en mangent peu; cette protection a été observée pour le tofu, mais pas le «lait» de soja ²⁷⁷. Expérimentalement, les isoflavones de soja favorisent la santé de l'endothélium, en protégeant les cellules qui le composent et en contribuant à la synthèse de monoxyde d'azote ²⁷⁸.

Contrairement à ce qu'on peut lire ça et là, le soja vendu en France n'est pas OGM, et il est majoritairement produit dans le pays (il n'a donc aucune responsabilité dans la déforestation).

Taurine et magnésium

La taurine est un antioxydant présent dans l'alimentation qui a démontré sa capacité à protéger l'endothélium des dommages qu'il peut subir ²⁷⁹. Une étude de l'Organisation mondiale de la santé a rapporté que les personnes qui excrètent le plus de taurine dans les urines ont une mortalité cardio-vasculaire plus faible ²⁸⁰. En outre, les taux de mortalité sont nettement plus bas dans les régions où de grandes quantités de taurine sont consommées, comme au Japon.

Dans un essai randomisé et contrôlé en double aveugle chez des hommes en bonne santé, une supplémentation de deux semaines de taurine (3 g par jour en 3 prises) ou magnésium (340 mg par jour en deux prises) augmente de manière significative le nombre de cellules progénitrices endothéliales (EPC) chez les hommes en bonne santé.

Ces cellules sont impliquées dans la réparation des dommages de l'endothélium. Elles sont moins nombreuses chez les personnes à risque cardio-vasculaire et chez celles qui souffrent d'hypertension ²⁸¹.

Donc, en augmentant les EPC, un régime alimentaire riche en magnésium et taurine (fruits de mer, soja et légumes secs, noix...) ou la prise de suppléments pourraient protéger le système cardio-vasculaire en améliorant la fonction endothéliale.

Vitamines C et E

Les vitamines C et E sont des antioxydants qui ont des effets bénéfiques sur les fonctions endothéliales, en favorisant la production de monoxyde d'azote NO ²⁸².

La vitamine C améliore la fonction endothéliale des personnes hypertendues ^{283, 284} et des diabétiques de types 1 et 2 ²⁸⁵. Elle augmente aussi le flux sanguin musculaire pendant l'exercice chez les personnes âgées, via une stimulation de la production de monoxyde d'azote ²⁸⁶.

Des doses élevées de vitamines C et E ne sont pas conseillées, sauf avis médical. La vitamine C à dose élevée (1 000 mg et plus par jour) peut favoriser les calculs d'oxalate chez les personnes prédisposées. Des études ont associé la prise de suppléments de vitamine E à un risque de mortalité plus élevé, mais elles sont contestées et le risque n'apparaît qu'au-delà de 150 mg/jour. Malgré tout, il y a peu de raisons de prendre plus de 30 à 50 mg de vitamine E par jour.

Pour plus d'informations sur les vitamines C et E, reportez-vous aux [pages 317 et 341](#))

La vitamine D

Cette vitamine, synthétisée par exposition au soleil aux beaux jours, module la fonction endothéliale et la perméabilité vasculaire. Elle augmente

notamment la production de monoxyde d'azote ²⁸⁷. Cela signifie qu'il ne faut pas en manquer en hiver (lire [page 327](#)).

L'acide alpha-lipoïque

L'acide alpha-lipoïque (ALA) est un composé naturel synthétisé dans les mitochondries. C'est un excellent antioxydant, qui peut restaurer la vitamine C et le glutathion oxydés. Il améliore la fonction endothéliale chez les patients atteints de diabète de type 2 ²⁸⁸, dans la maladie d'Alzheimer ²⁸⁹, chez les patients souffrant d'hypothyroïdie ²⁹⁰ et pourrait être utile à celles et ceux souffrant d'apnée du sommeil ²⁹¹. Il réduit également le stress oxydatif et l'inflammation dans de nombreux modèles animaux ²⁹².

Le resvératrol

Le resvératrol est un stilbène présent surtout dans la peau et les pépins du raisin. Pendant la fabrication du vin rouge, la peau et les pépins sont macérés, ce qui facilite l'extraction du resvératrol. De plus, la formation d'alcool pendant la fermentation favorise aussi cette extraction. Le resvératrol est bien absorbé dans l'intestin, mais sa biodisponibilité est limitée car il est rapidement métabolisé.

Le resvératrol paraît améliorer la fonction endothéliale d'une partie des personnes hypertendues ²⁹³, mais aussi de femmes ménopausées ²⁹⁴, de personnes en surpoids ou obèses ²⁹⁵ et plus généralement de celles qui souffrent de syndrome métabolique ²⁹⁶. Il pourrait avoir sa place dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ²⁹⁷.

Les doses généralement utilisées dans les études sont de 250 à 300 mg/j.

La mélatonine

La mélatonine est un antioxydant très efficace; elle a des effets bénéfiques sur le système cardio-vasculaire ²⁹⁸. Elle peut faire baisser la pression artérielle selon un mécanisme qui ne passe pas forcément par l'augmentation du NO ^{299, 300}.

La mélatonine est également anti-inflammatoire.

Elle pourrait être indiquée aux personnes qui fument car elle s'oppose aux dégâts de la nicotine sur l'endothélium ^{301, 302}.

La coenzyme Q10 (CoQ10)

La CoQ10 est un puissant antioxydant physiologique qui permet aussi aux mitochondries de produire l'énergie.

Les suppléments de CoQ10 ont des effets positifs dans l'insuffisance cardiaque ³⁰³, les cardiopathies ischémiques ³⁰⁴ et l'hypertension artérielle ³⁰⁵.

La CoQ10, à des doses comprises entre 50 et 300 mg/j, améliore aussi la fonction endothéliale ³⁰⁶.

L'acétyl-L-carnitine (ALC) et l'acide alpha-lipoïque (ALA)

Ces deux substances ont expérimentalement des effets intéressants sur le vieillissement des mitochondries (voir [page 66](#)). Elles diminuent la pression artérielle et améliorent la fonction endothéliale chez l'animal ^{307, 308}, mais aussi chez l'homme ^{309, 310}, mais elles ont souvent, dans les études chez l'homme, été administrées par voie intraveineuse.

Dans une étude de 8 semaines, elles ont été testées en double aveugle chez des personnes de plus de 55 ans qui avaient une maladie cardio-vasculaire. Les doses étaient de 2 x 200 mg d'ALA et 2 x 500 mg d'ALC. Elles ont permis d'augmenter le diamètre de l'artère brachiale de 2,3%. La pression

artérielle systolique a eu tendance à baisser mais pas de manière significative, sauf chez les personnes avec une pression artérielle supérieure à la médiane et celles ayant un syndrome métabolique ³¹¹.

Le zinc

Cet oligoélément qui favorise les défenses antioxydantes a des effets marqués sur la fonction endothéliale, le stress oxydant et l'inflammation, notamment chez les personnes âgées, les diabétiques, et plus généralement celles qui souffrent de maladies chroniques. Les doses habituellement prescrites vont de 15 à 30 mg/j ³¹².



CHAPITRE 16

De la variole à la covid-19: comment naissent les épidémies?

Le 22 avril 1519, l'Espagnol Hernán Cortés, venu de Cuba, débarque sur les côtes du Mexique. En novembre, il pénètre dans Tenochtitlan, la capitale de l'empire Aztèque et s'empare de son chef, Moctezuma.

Cette capture et cette conquête outrepassent les instructions qui lui avaient été données si bien que le gouverneur de Cuba dépêche un nouveau détachement, conduit par Pánfilo de Narváez, pour contrôler l'imprévisible Cortés. Il y a sur ce bateau au moins un cas de variole dans sa phase aiguë, et lorsque le navire débarque à Cozumel sur la côte mexicaine du Yucatan au printemps 1520, la variole, répandue en Europe mais inconnue en Amérique, y prend pied pour la première fois. Elle va jouer un rôle important dans l'effondrement de la civilisation aztèque.

Les plus anciennes traces d'épidémie de variole ont été trouvées dans les écritures cunéiformes de Mari, écrites en Babylonien ancien dans la première moitié du deuxième millénaire av. J.-C. Après avoir vraisemblablement décimé des peuplements entiers du Moyen-Orient et d'Europe, la variole ravage, avec la rougeole, l'Empire romain de 165 à 180 et de 251 à 266 ap. J.-C. Elle en accélérera le déclin puis la chute.

Mais au XVI^e siècle, alors que les Européens ont développé une forme d'immunité à ce virus, ce n'est pas le cas des Indiens d'Amérique qui n'y ont jamais été confrontés.

Au cours de l'année 1520, la main-mise de Cortés sur Tenochtitlan s'avère fragile, et en juin une révolte Aztèque le force, lui et ses hommes, à quitter la ville. Mais à l'automne 1520, Cortés peut compter sur un nouvel et inattendu allié: l'épidémie de variole qui s'est répandue dans l'empire.

Les historiens ne s'accordent pas sur le nombre des victimes, mais une partie considérable de la population aztèque (certains disent un tiers) aurait succombé à cette nouvelle maladie, dont le roi Cuitlahuac lui-même, neveu de Moctezuma. Indirectement aussi, la variole va faciliter la conquête espagnole: les conquistadors semblent miraculeusement épargnés, ce qui va accréditer l'idée d'une protection d'origine divine. Le sort de toute une civilisation aura donc été scellé par une épidémie due à un virus.

Les animaux, réservoirs de virus mortels

Les grandes épidémies et pandémies virales sont apparues avec l'émergence de l'agriculture, il y a environ 10 000 ans. La biologie moléculaire et les travaux de l'Américain Jared Diamond ont montré qu'elles ont toutes une origine animale et qu'elles ont été transférées à l'homme aux premiers temps de la domestication et de l'élevage, en raison de la proximité entre fermiers et animaux.

C'est vrai pour la grippe, la variole, la malaria, la tuberculose, le typhus, la diphtérie, la rougeole, la fièvre jaune, la peste et le choléra... La variole (comme la tuberculose) a été transmise à l'homme par les moutons, les chèvres et le bétail. Ces maladies étaient inconnues de l'humanité avant l'ère agricole du Néolithique, soit pendant les sept millions d'années au cours desquelles nos ancêtres n'ont pratiqué que la cueillette, le charognage, puis la chasse et la pêche.

Tout change il y a 10 à 12 000 ans au Néolithique, avec la sédentarité et la généralisation de l'élevage. Hommes et animaux vivent souvent dans les mêmes lieux, une proximité qui va faire le lit des nouvelles épidémies et contribuer à la santé précaire qui caractérise cette époque.

Plus près de nous, la déforestation, l'intrusion de l'homme dans l'habitat sauvage et les pratiques alimentaires qui consistent à manger des animaux sauvages vont déclencher d'autres épidémies virales, souvent dramatiques comme celles du VIH, d'Ebola, ou encore du premier SARS. Le sida, par exemple, est lié à l'infection par le VIH dont la circulation dans l'espèce humaine remonte probablement aux années 1920 et prend vraisemblablement son origine dans la chasse et la consommation de singes contaminés ¹.

L'élevage et les pandémies de grippe

Le virus de la grippe va s'accommoder parfaitement des bouleversements alimentaires qui surviennent à partir du Néolithique, lorsque l'Homme passe de la chasse et la cueillette à l'agriculture et l'élevage. Je m'explique. Les gènes du virus de la grippe se présentent sous la forme d'un chapelet de huit segments d'ARN («mini-chromosomes») assez mal arrimés les uns aux autres, ce qui fait qu'ils peuvent facilement se détacher et se recombiner avec les segments génétiques d'autres virus qui se trouvent à proximité.

L'insertion de nouveaux segments provenant de virus différents, en particulier d'origine animale, s'appelle une cassure antigénique. Ce sont ces virus nés de cassures qui provoquent les pandémies.

Les chercheurs ont longtemps cru que les pandémies de grippe, comme les épidémies de grippe saisonnière, trouvaient leur origine dans l'évolution naturelle du virus. Cette vision angélique a été mise en pièces dans les années 1990 par les données rassemblées par Robert Webster (Hôpital pour enfants St Jude de Memphis, Tennessee), Christoph Scholtissek (Institut de virologie de l'université Justus Liebig de Giessen, en Allemagne) et Stephen Morse (université Rockefeller de New York). En réalité, le principal responsable de l'émergence de nouveaux virus mortels de la grippe est aussi le principal responsable des grandes épidémies qui, de la Mésopotamie à l'empire Aztèque, ont anéanti des pans entiers de l'humanité: l'homme et ses pratiques d'élevage.

Les volailles, en particulier les canards et les oies sont les réservoirs majeurs des virus de la grippe. L'homme résiste généralement aux infections par ces virus aviaires, mais le porc est plus facilement infecté, tant par les virus aviaires que par les virus de la grippe qui touchent les mammifères. Le porc sert donc souvent de «tube à essai» dans lequel des virus de plusieurs origines peuvent échanger du matériel génétique et construire un nouveau virus mortel. Mais comment canards et porcs peuvent-ils coopérer pour fabriquer de nouveaux virus? En étant élevés ensemble comme c'est le cas en Asie.

C'est d'Asie que sont parties la plupart des pandémies de grippe, y compris celle de 1918 (dite à tort «grippe espagnole»), parce qu'on y trouve un nombre considérable d'élevages de volailles.

Les fermes dans lesquelles canards, poulets et porcs sont élevés ensemble comme dans le sud de la Chine sont des laboratoires idéaux pour assembler un nouveau virus de la grippe. C'est là, dans les intestins de ces animaux, que des virus échangent leur matériel génétique, se réassemblent et donnent naissance à de nouveaux mutants. La plupart de ces mutants ne sont pas capables d'infecter l'homme, mais lorsque c'est le cas, il s'agit d'un virus hybride si différent, qu'une nouvelle pandémie menace comme ce fut le cas pour la grippe H5N1 de 2004 et pour la grippe H1N1 de 2009.

C'est d'Asie que sont parties la plupart des pandémies de grippe.

Loin d'être enrayée par la prise de conscience de l'origine de ces catastrophes, la manufacture de virus mutants est facilitée par les nouvelles pratiques d'élevage. En Asie, des fermiers se sont convertis à l'élevage simultané de poissons, de porcs et de canards. Dans ces fermes, les porcs sont nourris avec les excréments des volailles tandis que les bassins d'élevage – dans lesquels nagent et boivent les canards – sont fertilisés par les excréments des porcs! Pour Christoph Scholtissek, parce qu'elles rassemblent les deux réservoirs de virus de la grippe, ces fermes piscicoles représentent *«un risque potentiel considérable pour la santé humaine»*.

«Éliminez tous les élevages de porcs et de canards, et vous éliminerez les pandémies de grippe» dit Edwin Kilbourne, professeur de microbiologie à l'École de médecine de Mount Sinai de New York. Malheureusement, cela ne permettrait pas de contenir la diffusion d'autres virus, moins connus et souvent plus meurtriers que ceux de la grippe.

L'élevage industriel, point de départ de la grippe H1N1

Le 27 avril 2009, Edgar Hernández, un petit garçon de 5 ans de l'État de Veracruz au Mexique, est devenu la première victime officielle de la grippe H1N1 dite «porcine». Veracruz, qui, par une extraordinaire coïncidence est la région même où Cortés et ses soldats se sont établis il y a près de cinq siècles sur le continent américain. Il a survécu mais son cas a attiré l'attention des chercheurs et des médias sur la ville de La Gloria, dont il est originaire, et sur sa région. Elles sont en effet considérées comme l'épicentre de l'épidémie de grippe de 2009.

C'est aussi dans la région de La Gloria qu'est implantée l'une des usines du plus gros producteur de cochons du monde, l'Américain Smithfield Foods (Virginie). Chaque jour, plus de 2 300 cochons y sont abattus. On les retrouve sous forme de bacon dans les hamburgers servis par les McDo américains.

Au cours des dernières années, les producteurs de viande des États-Unis ont établi d'énormes unités d'élevage et d'abattage au Mexique. Ces usines sont appelées, dans le jargon de la profession, des CAFO (*confined animal feeding operations*). Dans ces longues constructions blanches, des milliers de cochons sont parqués et engraisés pour l'abattage tandis que les truies sont confinées dans des caisses de métal, où elles passent le plus clair de leur existence à porter et mettre bas des porcelets.

La Gloria n'est pas vraiment votre idée du Mexique enchanteur. Dépêchés sur place en avril 2009, des reporters britanniques du *Times* la décrivent comme un gros bourg poussiéreux entouré de «*lagons de merde*».

Les employés de ces CAFO sont particulièrement bien placés non seulement pour être infectés par un nouveau virus de la grippe, mais aussi pour le disséminer dans la population. Les employés d'une CAFO peuvent aussi introduire des virus humains de la grippe dans les unités d'élevage dans lesquelles ils travaillent: ces virus peuvent ensuite se mélanger aux virus d'origine animale. C'est ce qui s'est produit en 1998 dans un élevage de Caroline du Nord, mais aussi en 2009 au Canada et en Argentine avec le virus de la grippe A.

Les CAFO qui élèvent des porcs sont, au moins sur le papier, des structures closes. Il s'agit d'empêcher les animaux de tomber malades. Mais on aurait tort de croire qu'elles sont hermétiques. Des microbes peuvent y entrer et en sortir de multiples manières.

Certains CAFO, notamment dans des pays dont les réserves en eau sont mesurées, comme le Mexique, recyclent leurs eaux usées, en puisant dans leurs fameuses mares à excréments. L'eau est utilisée pour nettoyer les stalles. Le problème, c'est que des oiseaux se servent aussi de ces mares à ciel ouvert et peuvent y déposer des virus. Les CAFO qui prélèvent des eaux de surface, même propres, courent le même risque.

Et il n'y a pas que l'eau. En 2008, la commission américaine Pew sur les pratiques des fermes industrielles a publié un rapport qui se penche sur la question des substances relarguées dans l'air par ces usines de production de chair animale. Selon ce rapport, *«des bioaérosols sont disséminés par les ventilateurs; ils se composent de bactéries, moisissures, spores bactériens, virus, déchets cellulaires, pollens, aéroallergènes.»*

Novembre 2019: un nouveau coronavirus apparaît en Chine

Le 17 novembre 2019, un homme de 55 ans de la province du Hubei, en Chine, se présente à l'hôpital principal de Wuhan pour des symptômes évoquant une grippe sévère: fièvre, toux, difficultés à respirer. On ne le sait

pas encore, mais à partir de cette date, un à cinq nouveaux cas similaires vont être enregistrés chaque jour, sans qu'un lien soit établi entre eux.



Ainsi, le 10 décembre 2019, Wei Guixian, 57 ans ressent elle aussi les premiers symptômes d'une maladie respiratoire sérieuse: fièvre, toux, puis difficultés à respirer. Elle entre à l'hôpital de Wuhan Union le 17 décembre. Wei vend des fruits de mer sur le marché de Hua'Nan. Elle est la première d'une série de 27 vendeurs du même marché à consulter pour les mêmes symptômes.

À l'Hôpital provincial de médecine intégrée chinoise et occidentale du Hubei, le Dr Zhang Jixian dirige le département de médecine respiratoire et de soins intensifs. Seize ans auparavant, elle s'est trouvée en première ligne pour soigner les patients atteints du SARS, une maladie dont elle est considérée comme une experte en Chine.

Le 26 décembre, elle est conduite à examiner un couple de personnes âgées vivant à proximité de l'hôpital. Tous deux consultent pour des symptômes de pneumonie évoquant une grippe. Un scanner du thorax est prescrit.

Le lendemain, en examinant les clichés, Zhang est frappée par les nombreuses différences avec la signature classique de la grippe. Intriguée, elle demande au fils du couple, qui vit avec ses parents mais ne présente aucun symptôme, de se prêter lui aussi à un scanner. *«Au début, dit-elle, le fils a refusé d'être examiné. Comme il ne se sentait pas malade, il pensait que nous essayions de lui extorquer de l'argent.»* Devant l'insistance du médecin, le scanner est réalisé. Les poumons du fils présentent les mêmes anomalies que celles de ses parents. Mais pour le médecin, trois membres d'une famille ayant les mêmes atteintes pulmonaires, cela ne peut évoquer qu'un seul scénario: celui d'une maladie infectieuse.

Le même jour, un nouveau patient est hospitalisé pour les mêmes symptômes. Celui-ci est employé au marché de fruits de mer de Hua'Nan à Wuhan. Le scanner révèle les mêmes images singulières. Les analyses de sang pratiquées sur les quatre patients montrent bien la présence d'une infection virale. Mais laquelle?

Le problème, c'est que ce n'est pas la grippe.

Ce jour-là, le Dr Zhang Jixian informe le directeur de l'hôpital de cette situation anormale. Elle prend aussi l'initiative de créer une zone de quarantaine dans son service pour héberger les quatre malades, et demande à tout le personnel de son département de s'équiper de masques FFp2, ceux qui filtrent le plus les virus. L'hôpital ne disposant pas de combinaisons de protection, elle passe une commande de 30 pièces chez un fournisseur. Grâce à ces précautions, aucun membre du service ne sera infecté, malgré l'arrivée de malades en nombre croissant.

Les 28 et 29 décembre, l'hôpital de Zhang accueille trois nouveaux patients avec des symptômes similaires, qui travaillaient au marché de fruits de mer. Décision est alors prise de prendre l'avis de dix médecins de l'hôpital, spécialistes en médecine respiratoire, cardio-vasculaire, soins intensifs et infections, et d'enquêter auprès des autres hôpitaux de Wuhan.

Les experts consultés s'accordent pour dire que l'hôpital fait face à des tableaux cliniques inhabituels qui méritent une attention particulière. D'autant qu'il y a au moins deux patients hospitalisés dans d'autres établissements de Wuhan – dont la vendeuse Wei Guixian. Tous travaillent au marché de fruits de mer.

Le Centre provincial de contrôle et de prévention des maladies est alerté le 30 décembre. L'Organisation mondiale de la santé reçoit le lendemain le signalement «*que plusieurs cas de pneumonie virale de cause inconnue ont été identifiés à Wuhan, dans le Hubei*». Ce calendrier des événements est celui retenu officiellement par le gouvernement chinois.

Pour d'autres médecins chinois, comme le Dr Ai Fen (dont les déclarations au journal américain *People* ont été censurées), les preuves que le pays était confronté à une infection virale d'un type nouveau avaient été réunies plus tôt en décembre, mais les médecins ne pouvaient les communiquer sans l'approbation du Centre provincial de contrôle et de prévention des maladies. Conformément à la tradition de secret qui règne dans ce pays, celui-ci semble avoir été, dans les premiers temps, soucieux de ne donner ni au public, ni même aux autorités chinoises d'informations sur la nouvelle maladie.

Alors que le 11 janvier 2020, les autorités sanitaires de Wuhan affirmaient que seuls 41 cas étaient confirmés, on estime aujourd'hui que 266 cas d'infections au nouveau coronavirus avaient été recensés au 31 décembre 2019.

La suite est connue de tous les habitants de la planète. Au 15 octobre 2020, près de 38 millions de personnes dans le monde avaient été officiellement infectées par le virus SARS-CoV-2 et plus d'un million étaient décédées. Dès décembre 2019, les virologues s'interrogeant sur l'origine du nouveau coronavirus avaient une piste. Elle menait à la chauve-souris.



Un médecin muselé, une autre décorée, une vendeuse sauvée

Le 30 décembre 2019, le Dr Li Wenliang, un ophtalmologiste probablement alerté par le rapport de Zhang, rédige un article intitulé *«Sept cas de syndrome respiratoire aigu sévère (SARS) au marché de fruits de mer de Hua’Nan»* qu’il partage avec ses camarades de promotion sur un groupe de discussion privé WeChat.

Il y met en garde contre une probable épidémie dans son hôpital, et demande aux membres du groupe de garder ces informations pour eux et d’inviter les membres de leur famille et leurs proches *«à être vigilants»*. Malgré ces précautions, le message est posté en ligne aux yeux de tous, le lendemain, et largement relayé.

Comme sept autres médecins, Li sera convoqué par la police au début du mois de janvier; il est accusé de propager des rumeurs et perturber gravement l’ordre social. Li a partagé sur les réseaux sociaux le compte-rendu de son procès-verbal. On peut y lire des questions telles que: *«Allez-vous cesser vos activités illégales?»* et *«Comprenez-vous que vous serez poursuivi si vous refusez de vous repentir et de continuer à vous comporter ainsi?»*

À ces deux questions, Li a répondu par l'affirmative.

Le Dr Li Wenliang, qui avait été infecté par le virus, est décédé le 6 février 2020.

Le Dr Zhang Jixian a été décorée le même jour par le gouvernement du Hubei pour le rôle pionnier qu'elle a joué dans la détection du nouveau coronavirus.

Wei Guixian, la vendeuse de fruits de mer, est sortie de l'hôpital en janvier 2020.

Les chauves-souris, réservoirs de virus

Les chauves-souris ou chiroptères sont le deuxième groupe de mammifères le plus répandu après les rongeurs. Ce sont les seuls mammifères volants. Elles se nourrissent d'insectes et jouent un rôle essentiel dans la pollinisation de nombreux fruits comme les bananes, les avocats et les mangues.

Hormis le fait qu'elles sont des mammifères, nous partageons avec elles l'incapacité de synthétiser la vitamine C. Nous avons perdu cette fonction il y a environ 60 millions d'années; les chauves-souris plus récemment, il y a trois millions d'années (certaines espèces de chauves-souris conservent une capacité de synthèse amoindrie, qui est en passe de disparaître).

Nous partageons depuis peu avec elles une autre caractéristique: nous avons été contaminés par 7 de leurs virus, appelés coronavirus. Le dernier est responsable de la pandémie de covid-19 qui a frappé la Chine puis le reste de la planète à partir de décembre 2019.

Il y a quinze ans, les chercheurs d'EcoHealth Alliance, une organisation américaine à but non lucratif qui surveille les maladies de la faune pouvant poser un risque de pandémie, ont découvert une grotte dans le sud de la Chine qui contenait des virus de la même famille que ceux de la covid-19 et

ceux qui ont provoqué les épidémies de SARS en 2003 et de MERS en 2012.

La grotte, située à 60 km à peine de la ville de Kunming dans la province du Yunnan, est habitée par des chauves-souris sauvages. *«Les chauves-souris hébergent un nombre beaucoup plus élevé de virus que les autres mammifères, plusieurs milliers»* selon Peter Daszak, président d'EcoHealth Alliance; son organisation en a déjà répertorié près de 500.

En fait, la plupart des familles de virus connues sont hébergées par les chauves-souris, qu'il s'agisse de coronavirus, lyssavirus (rage), henipavirus (maladies à virus Nipah et Hendra), filovirus (maladie à virus de Marburg, Ebola). On pense que les chauves-souris sont à l'origine d'Ebola, alors que dans le cas de la rage, elles sont victimes du virus.

Aucun de ces virus n'est anodin. Tous présentent un risque élevé pour l'homme. De fait, plusieurs chercheurs s'attendaient à ce que les chauves-souris provoquent la prochaine épidémie de coronavirus en Chine en raison de leur proximité géographique avec plusieurs villes et la persistance de pratiques locales (lire encadré ci-contre).

Un article prémonitoire

Après l'épidémie de SARS de 2003, les chercheurs d'EcoHealth Alliance ont découvert que les chauves-souris étaient chassées pour leur viande comme c'est le cas depuis plusieurs milliers d'années dans cette région du monde. On ne les trouve pas en vente sur les marchés, elles sont vendues directement aux restaurants, ce qui peut conduire à disséminer leurs virus. C'est ainsi qu'un article paru en 2019 indiquait, sur un ton étrangement prémonitoire, qu'il *«est très probable que les futures épidémies de coronavirus de type SARS ou MERS proviennent de chauves-souris, et il y a une probabilité accrue que cela se produise en Chine.»*²

Pourquoi les chauves-souris sont-elles un «bon» réservoir de virus pathogènes?

D'abord, elles sont très nombreuses, représentant 20 à 25% des mammifères terrestres. Ensuite, leur métabolisme est très particulier. Leur vol qui occasionne de fortes dépenses énergétiques, génère un stress oxydatif important, et donc des altérations du code génétique (ADN). Des fragments d'ADN migrent dans les cellules, hors du noyau et des mitochondries. Chez les mammifères, y compris l'homme, comme on l'a vu [page 69](#), l'apparition anormale de cet ADN provoque une réponse immunitaire forte pouvant aller jusqu'à l'auto-immunité et l'inflammation chronique. L'évolution a doté les chauves-souris d'un système immunitaire peu réactif, ce qui leur permet de voler sans tomber malades – elles ne subissent pas le contre-coup immunitaire. Les virus profitent de cette relative passivité pour se maintenir chez l'hôte sans pour autant le tuer.

Une autre singularité pourrait expliquer pourquoi les chauves-souris ne tombent pas malades malgré la présence de virus. Lorsqu'elles volent, leur température corporelle s'élève aux niveaux observés chez les mammifères qui ont de la fièvre (de 38 à plus de 40 °C). Le vol protégerait les chauves-souris de l'infection, de la même manière que la fièvre protège les autres mammifères: en stimulant leur réponse immunitaire ³. Les virus présents chez la chauve-souris sont adaptés à ces températures corporelles élevées, donc moins sensibles aux effets de la fièvre lorsqu'ils infectent l'homme. Cela pourrait expliquer les fièvres élevées et prolongées (et parfois sans effet curatif) que de nombreux patients ressentent après infection par le virus SARS-CoV-2.

Enfin, les chauves-souris ont une durée de vie remarquablement longue pour de petits mammifères, puisqu'elle est comprise entre 20 et 40 ans!

Le projet international Global Virome (GVP) a été lancé en 2016 avec pour objectif d'identifier et cataloguer 99% de *«tous les virus zoonotiques à potentiel épidémique/pandémique»*. Selon le GVP, il y aurait environ 1,5

million de virus présents dans la faune, dont certains pourraient présenter un risque pour la santé humaine.

Avec le Yunnan, le Myanmar (Birmanie) et le Kenya sont considérés comme les zones du globe les plus susceptibles de voir éclore une nouvelle épidémie de coronavirus en raison de la diversité de la faune et des interactions avec l'homme de plus en plus fréquentes; elles sont dues à l'essor de la population, au recul des habitats naturels et aux pratiques qui consistent à manger des animaux sauvages.

Le nouveau coronavirus circule-t-il depuis plus longtemps qu'on le croit?

Publiée en mars 2020, une étude internationale suggère que le virus à l'origine de la covid-19 a pu se propager discrètement pendant des années, voire des décennies, avant l'éclosion soudaine qui a déclenché une crise sanitaire mondiale ⁴.

Les chercheurs ont analysé les caractéristiques du virus pour tenter de reconstituer son évolution; selon eux, deux scénarios sont possibles: soit une transmission directe et récente de l'animal à l'homme, pour laquelle les preuves manquent encore, soit un passage de l'animal à l'homme bien avant l'épidémie survenue à Wuhan, puis une transmission silencieuse au terme de laquelle le virus a acquis un pouvoir infectieux important. L'étude écarte de manière quasi-définitive l'hypothèse d'un virus né dans un laboratoire.

Le coronavirus est en effet porteur d'une mutation qui le rend infectieux mais n'a pas été retrouvée chez les virus de la chauve-souris et du pangolin, les deux espèces animales soupçonnées d'avoir abrité le virus, d'où le scénario alternatif d'un virus parent du SARS-CoV-2, se transmettant au fil du temps dans l'espèce humaine sans être détecté, jusqu'à acquérir un potentiel infectieux.

CHAPITRE 17

Comment les virus nous rendent malades

Les virus qui nous rendent malades sont constitués de matériel génétique sommaire emprunté il y a très longtemps aux êtres vivants, peut-être même à l'espèce humaine.

Le matériel génétique utilisé par de nombreux virus – ceux qui provoquent le rhume, la grippe, les fièvres hémorragiques comme le virus Ebola, la rage, la dengue et la fièvre jaune, la covid-19 – s'appelle ARN. Ce matériel génétique sommaire leur sert de programme pour se reproduire; il s'accompagne de protéines qui aident le virus à entrer dans nos cellules et à neutraliser nos propres défenses. Dans les lignes qui suivent, nous allons faire connaissance avec les virus de la grippe et les coronavirus.

La grippe

Comme tous les virus, ceux de la grippe sont des parasites. Bien qu'ils possèdent le matériel génétique pour se reproduire, ils ne peuvent pas y parvenir seuls. Ils doivent d'abord infecter les cellules d'un être vivant et les utiliser pour se répliquer. Lorsqu'ils y parviennent, les virus de la grippe provoquent une maladie respiratoire aiguë qui s'accompagne de fièvre.

Chaque année en France, 2 à 3 millions de personnes en moyenne contracteraient la grippe et plusieurs centaines à plusieurs milliers décèderaient (lire encadré). Les plus fragiles sont les jeunes enfants, les personnes âgées et les personnes ayant des maladies chroniques ou un système immunitaire affaibli. Le vaccin contre la grippe peut protéger en

partie ces populations vulnérables, mais il n'est pas parfait; les enfants sont ceux qui en bénéficient le plus.

La grippe et nous

Selon les données de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les infections respiratoires provoquées par la grippe sont à l'origine de 250 000 à 500 000 décès chaque année, mais ces chiffres proviennent d'estimations. D'une manière générale, les infections des voies respiratoires inférieures, dont les pneumonies, sont responsables de 5% des décès dans le monde, ce qui représente plus de trois millions de cas. En 2012, la pneumonie était responsable de 13% des causes de décès chez les enfants avant l'âge de 5 ans. De plus, ces infections contractées dans la petite enfance prédisposent aux maladies respiratoires chroniques plus tard.

Il existe trois grands types de virus de la grippe: A, B et C que l'on distingue selon la nature de certaines de leurs protéines internes. Les virus de type A infectent plusieurs animaux: canard, poulet, porc, baleine et homme. Le virus B circule surtout chez l'homme. Le virus C a été trouvé chez l'homme, le porc et le chien: il provoque des infections généralement bénignes, mais pas des épidémies.

Les plus inquiétants sont de loin les virus A. Ce sont eux qui sont à l'origine des pandémies comme celles de 1918 et de 2009. Les virus A sont à leur tour classés en sous-types, en fonction de la composition des deux protéines qui hérissent leur surface.

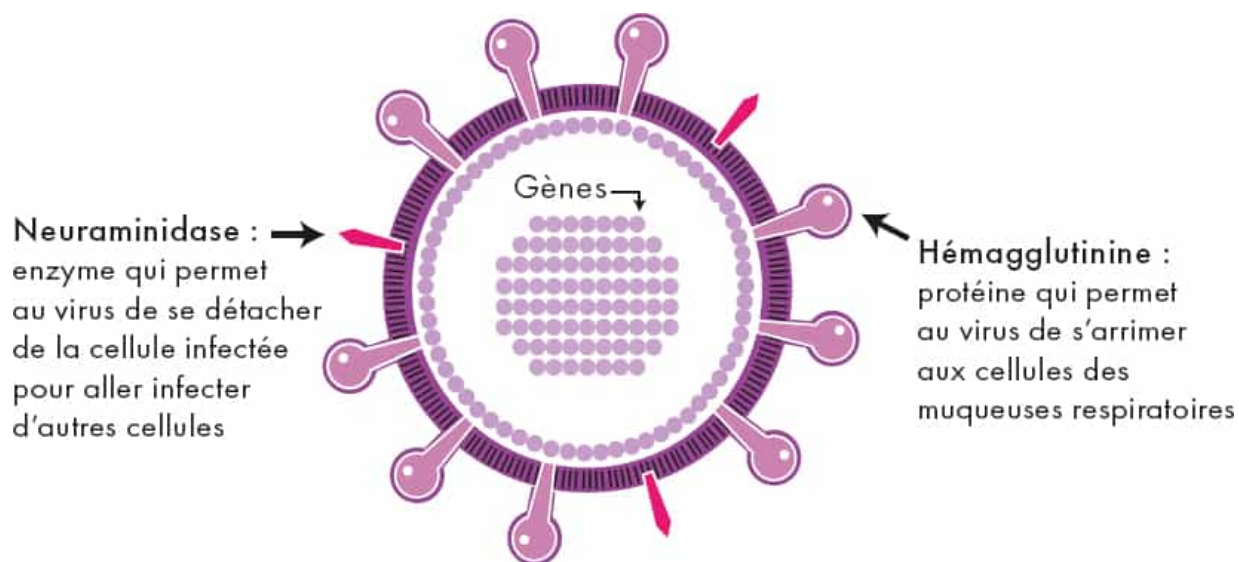
Comment les virus de la grippe nous infectent

Les virus de la grippe sont constitués d'une enveloppe hérissée de deux armes de guerre: **l'hémagglutinine et la neuraminidase** (voir figure ci-dessous), dont j'expliquerai plus loin les fonctions. On a vu que les virus de

la grippe renferment aussi, comme les coronavirus, un matériel génétique sommaire appelé ARN qui leur servira de programme pour se reproduire, et des protéines qui les aident à accomplir leurs méfaits et à neutraliser nos propres défenses.

Il existe au moins 16 variétés ou sous-types d'hémagglutinine, notées H1 à H16, et 9 sous-types de neuraminidase (N1 à N9). Comme dans A/H1N1, les virus de la grippe A sont caractérisés selon leurs sous-types d'hémagglutinine et de neuraminidase (lire encadré).

Le virus de la grippe



L'hémagglutinine est ce qui permet au virus de s'arrimer aux cellules animales. Normalement, les hémagglutinines sont sélectives: sur les 16 sous-types d'hémagglutinine identifiés, les trois premières – H1, H2, H3 – attaquent l'homme. La cinquième, H5, s'en prend aux oiseaux. Mais le virus de la grippe ne s'embarrasse pas toujours de ces frontières.

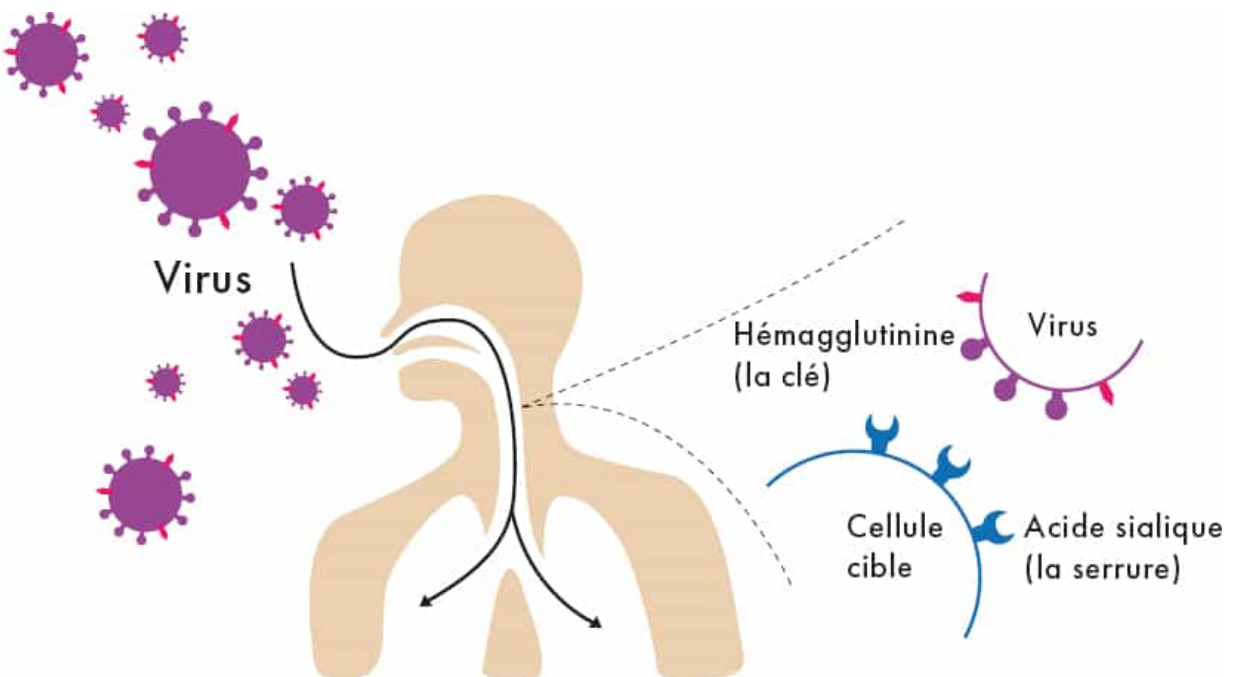
Un nom pour chaque souche virale

Les virus de la grippe sont désignés selon une nomenclature qui associe de manière abrégée les sous-types d'hémagglutinine (H) et de neuraminidase (N), par exemple: H1N1 ou H5N1. La nomenclature de l'OMS est plus complète; elle indique: type de virus A, B ou C/origine géographique de la souche isolée/numéro/année (sous-types d'hémagglutinine et de neuraminidase). Par exemple: A/Mexico/99/2009 (H1N1)

Voyons comment le virus de la grippe pénètre dans nos cellules.

La partie de l'hémagglutinine qui est tournée vers l'extérieur peut être assimilée à une clé. Cette clé cherche dans nos cellules la «serrure» qui lui permettra de pénétrer. Il s'agit en l'occurrence d'une molécule qui tapisse les cellules des muqueuses respiratoires, l'acide sialique. Lorsque l'hémagglutinine repère cette molécule, elle s'y attache.

Comment le virus s'arrime aux muqueuses

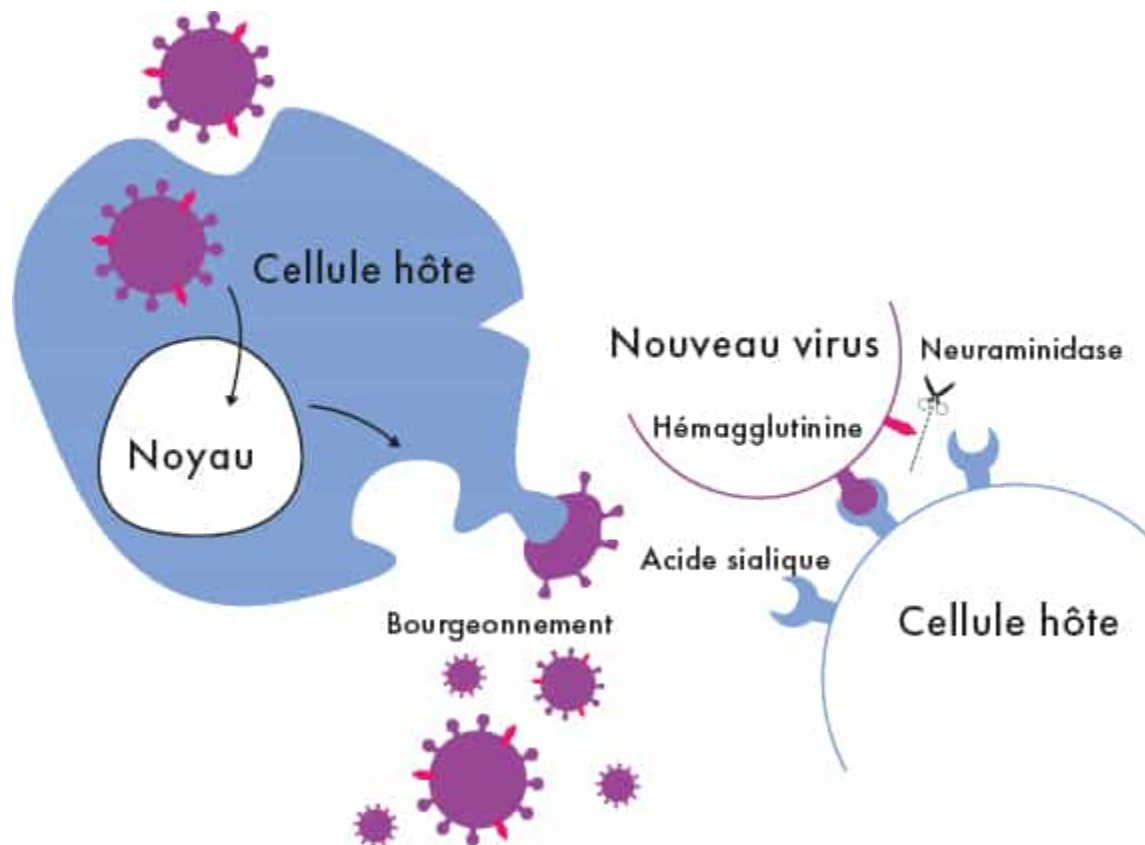


Une fois attaché, le virus creuse la membrane, s'y enfonce puis forme une vésicule à l'intérieur même de la cellule. Le voilà dans la place. Il va alors utiliser nos cellules comme usines à produire de nouveaux virus.

La première étape consiste à reproduire son matériel génétique. Celui-ci est transféré dans le noyau de nos cellules, où il est copié. Ces copies sont de deux sortes: une partie des copies est constituée du code génétique dont les nouveaux virus auront besoin, une autre partie va servir d'information pour fabriquer les protéines de ces nouveaux virus. Pour fabriquer ces protéines, le virus de la grippe parasite nos propres chaînes de fabrication.

Le virus de la grippe dispose maintenant de tous les éléments pour se reproduire: il a fait des copies de son matériel génétique et il a aussi fabriqué des protéines. Ces éléments sont assemblés à l'intérieur de nos cellules en autant de particules virales. Encore faut-il les faire sortir de la cellule pour que ces particules poursuivent l'attaque. Les particules virales se rapprochent de la membrane de la cellule. Celle-ci va alors bourgeonner, c'est à-dire former des excroissances renfermant chacune un nouveau virus.

Réplication du virus de la grippe dans les cellules des muqueuses



Pour les détacher de la membrane, le virus utilise sa neuraminidase (N). Cette protéine casse la liaison entre le nouveau virus et la membrane de nos cellules, ce qui lui permet de se détacher et d'aller infecter de nouvelles cellules (voir figure ci-après).

En réaction à la réplication du virus dans les cellules des muqueuses, des substances inflammatoires sont produites et des cellules ciliées meurent de nécrose. C'est probablement l'origine de la toux.

Immunité après une grippe

L'immunité après une grippe n'est que partielle, parce que le code génétique (ARN) des virus de la grippe évolue en permanence. Un virus de la grippe peut se transformer de manière significative en 3 à 4 mois, suffisamment en tous cas pour que les anticorps fabriqués par le corps humain en réponse à la première version du virus ne soient plus capables de reconnaître la deuxième version, l'hiver suivant.

Dans la grippe saisonnière, le virus vient sonner à votre porte avec des habits différents: il a troqué son chapeau rouge contre un vert, son manteau gris contre un blanc, etc. S'il n'a pas eu beaucoup d'imagination dans le choix de ses vêtements, vous lui trouverez un air de famille avec celui des années passées et votre système immunitaire le détruira. Si ses habits sont suffisamment différents, vous risquez la maladie.

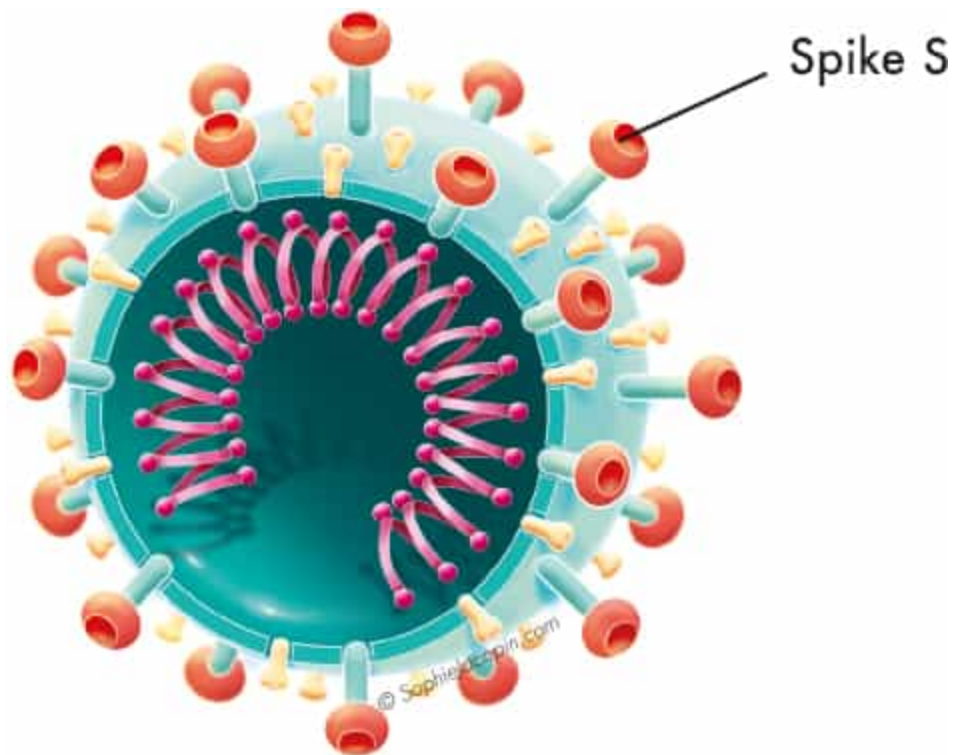
Les coronavirus

Les coronavirus sont une famille de virus pouvant provoquer des maladies très diverses chez l'homme. Quatre coronavirus «anciens» provoquent environ 30% des rhumes. Mais les coronavirus peuvent aussi entraîner des maladies graves comme le SARS ou le MERS et bien sûr le virus responsable de la covid-19, qui a émergé en Chine en 2019 et qu'on appelle SARS-CoV-2. Comme c'est le cas pour les virus de la grippe, tous les coronavirus semblent provenir d'animaux, vraisemblablement, on l'a dit, des chauves-souris. Ces virus se sont ensuite propagés à un animal intermédiaire, civette pour le SARS, chameau pour le MERS, peut-être dans le cas du SARS-CoV-2 le pangolin, une espèce menacée d'extinction qui fait l'objet d'un trafic en Chine pour ses écailles et sa viande. Ces animaux ont par la suite exposé les humains aux virus.

Le mécanisme de l'infection par coronavirus est similaire à celui des virus grippaux. Un coronavirus doit atteindre les cellules de son hôte, et les protéines du virus se fixent à des structures à la surface de ces cellules.

Si c'est le cas, le virus peut entrer dans la cellule et commencer à se répliquer, infectant l'hôte et pouvant le rendre malade. Comme les virus de la grippe et les coronavirus, le SARS-CoV-2 est un simple brin d'ARN enveloppé de protéines liées à des sucres, avec un peu de graisse. Pour se lier aux cellules humaines, les coronavirus utilisent une protéine de surface appelée Spike S. Cette protéine donne au virus une apparence de couronne, d'où le nom corona. La partie de la protéine qui assure la liaison peut varier considérablement selon les virus, ce qui leur permet de se lier à de nombreuses espèces de mammifères différentes.

Un coronavirus



Comment les coronavirus nous infectent

Les virus ont évolué avec nous; ils s'arriment à nos cellules en se fixant à des récepteurs (protéines). Le VIH et le virus du Nil occidental entrent par les récepteurs CCR5, qui se trouvent à la surface des globules blancs. Les virus de la grippe, on l'a vu, se lient aux résidus d'acide sialique.

La plupart des coronavirus qui infectent les humains s'accrochent à trois récepteurs spécifiques:

- le premier virus du SARS (SARS-CoV) et le NL63 s'accrochent à un récepteur humain appelé enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2);
- le MERS utilise la dipeptidyl peptidase 4 (DDP-4);
- le 229E utilise l'aminopeptidase N (APN).

Le SARS-CoV-2 utilise aussi le récepteur ACE2.

Toutes ces protéines-récepteurs sont présentes, entre autres, sur les cellules des voies respiratoires humaines, ce qui explique la facilité avec laquelle on peut être contaminé en respirant des particules virales attachées aux gouttelettes émises par les éternuements ou la toux des personnes déjà infectées ou aux aérosols disséminés par ces personnes.

L'ACE2 est une enzyme qui a un effet sur la tension artérielle. Elle est la cible de nombreux médicaments antihypertenseurs. Le fait que le virus s'attache aux récepteurs ACE2 pourrait expliquer en partie pourquoi les personnes souffrant d'hypertension, de maladies cardiaques et de diabète sont plus vulnérables. Les obèses, par exemple, ont plus de récepteurs ACE2 ⁵.

Voyons comment le nouveau coronavirus pénètre dans la cellule.

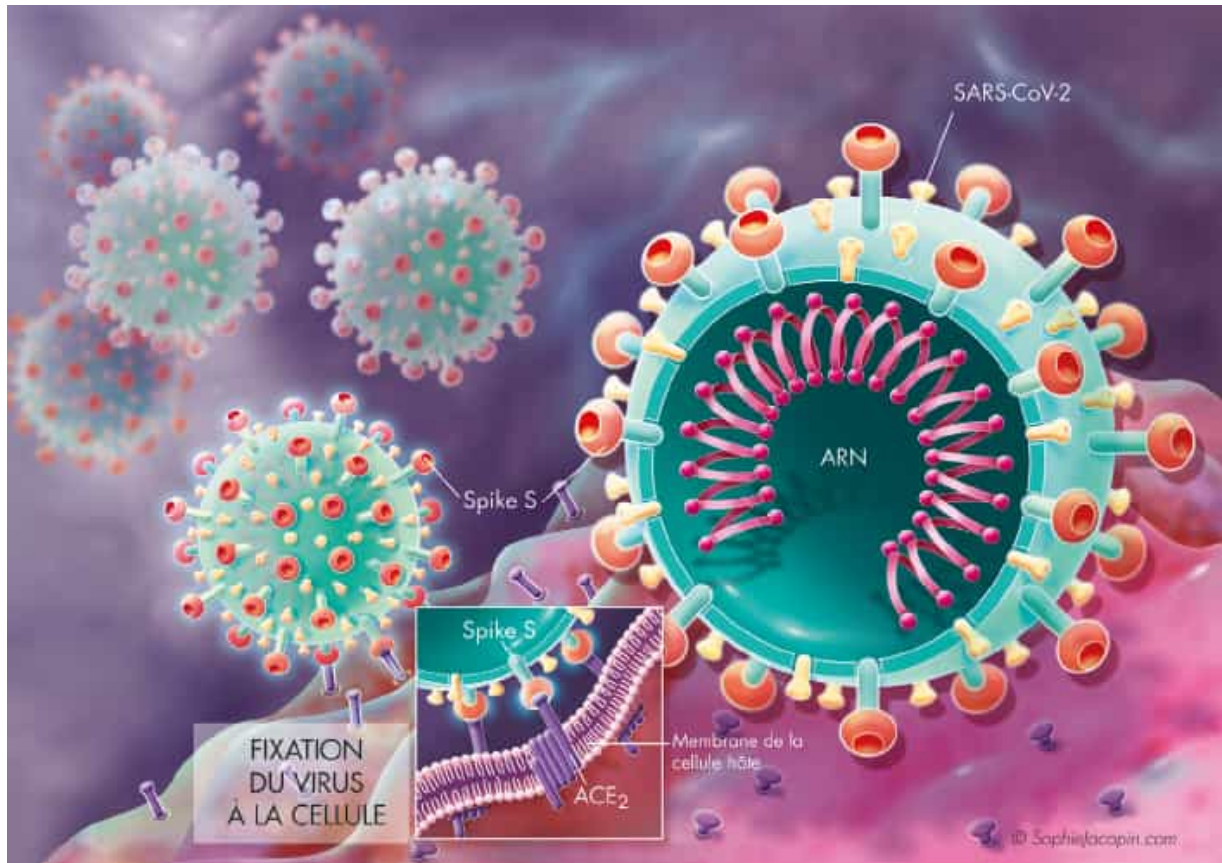
Une partie de la protéine Spike S attache le coronavirus SARS-CoV-2 au récepteur ACE2 comme un bateau qui accoste. Une autre partie fusionne avec la membrane cellulaire. Mais il y a une différence importante avec la grippe. Les Spikes de coronavirus sont constitués de deux moitiés liées par une sorte de pont, et le virus ne peut entrer dans une cellule hôte que lorsque les deux parties sont séparées. Malheureusement, ce pont peut être facilement sectionné par une enzyme appelée furine, que l'on trouve dans un grand nombre de cellules humaines. Ceci pourrait expliquer le caractère très pathogène de ce virus.

D'ordinaire, une infection des voies respiratoires supérieures se propage facilement, mais a tendance à être bénigne, alors qu'une infection des voies respiratoires inférieures (les poumons) est plus difficile à transmettre, mais est plus grave. Le SARS-CoV-2 semble capable d'infecter à la fois les voies respiratoires supérieures et inférieures, peut-être parce que la furine est omniprésente chez l'homme.

Une fois dans la cellule humaine, le matériel génétique viral y est transféré pour être dupliqué, tout comme un programme informatique installe les outils dont il a besoin. Il s'agit d'enzymes nécessaires pour produire les protéines du virus, de facteurs de transcription pour renouveler les

instructions de l'ARN, et coder pour les 4 protéines de structure qui constituent le virus, dont la protéine Spike S.

Fixation et pénétration du coronavirus dans les cellules



Covid-19: ce qu'on sait

La maladie peut être transmise par contact avec une surface infectée (on parle de **fomite**), par inhalation de grosses **gouttelettes** (expulsées par les postillons, la toux, les éternuements), et par inhalation d'**aérosols** (microgouttelettes libérées en expirant, parlant, chantant...).

Un fomite c'est ...

Un objet contaminé par un agent infectieux et susceptible de propager l'infection.

Pour l'OMS, gouttelettes et fomites sont les vecteurs dominants, et les aérosols possibles mais minoritaires. Mais pour des dizaines de chercheurs, les aérosols sont un mode de transmission aussi important, sinon plus que les deux autres. Ils en veulent notamment pour preuves que la plupart des infections interviennent quand les personnes infectées n'ont pas de symptômes, donc sont peu susceptibles de tousser.

Qu'est-ce qu'un aérosol?

Un aérosol est fait de salive et de liquide respiratoire (le liquide qui humidifie la trachée, les poumons...). Il peut contenir des particules virales.

Le virus SARS-CoV-2 est très petit (0,12 μm); les particules d'aérosol qui contiennent les virus respiratoires sont plus grosses, mais suffisamment petites pour rester en suspension dans l'air pendant de longues périodes. Les aérosols mesurent quelques microns de diamètre, et les virus ne représentent donc qu'une très petite fraction de la particule.

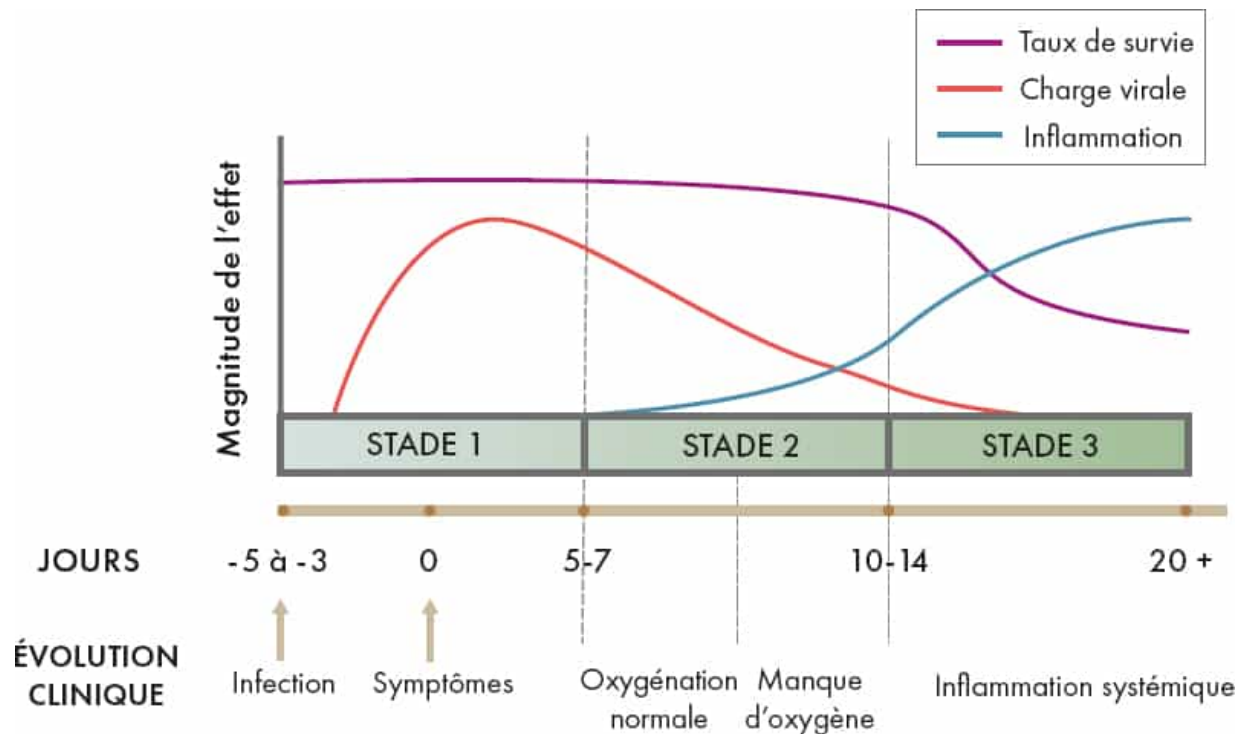
Quand est-on contagieux?

La période d'incubation est de 3 à 6 jours en moyenne et peut aller jusqu'à 14 jours. Pendant cette période d'incubation, on est contagieux, et en particulier durant les deux jours qui précèdent les symptômes, donc à un moment où la personne ignore qu'elle peut transmettre la maladie (voir figure ci-après).

Quand apparaissent les symptômes?

Les symptômes apparaissent généralement 4 à 5 jours après avoir été exposé au virus. L'infection par SARS-CoV-2 entraîne principalement fièvre, fatigue, courbatures et toux sèche; les maux de gorge, écoulements nasals, congestions nasales sont rares. Une partie des personnes contaminées connaît une perte de goût et d'odorat, souvent transitoire. Mais dans de nombreux cas, les symptômes sont légers, et une partie des personnes infectées (environ 35%) n'a aucun symptôme.

Les différents stades de l'infection covid-19⁶



Il y a quatre hypothèses pour expliquer pourquoi certains ne développent aucun symptôme.

1. Une réponse immunitaire rapide qui terrasse le virus.
2. Une immunité pré-existante, due par exemple à l'exposition aux autres coronavirus bénins (réaction croisée).
3. Des facteurs génétiques (évoqués pour les populations africaines).
4. Une charge virale faible au moment de l'infection, qui peut, entre autres, être liée au port du masque.

Les personnes malades, elles, peuvent voir leurs symptômes s'aggraver progressivement et présenter une pneumonie ou des difficultés respiratoires 5 à 7 jours après les premiers symptômes. Les cas graves et les décès concernent surtout les personnes âgées; l'obésité, les maladies cardiovasculaires, l'hypertension, le diabète, le cancer sont des facteurs de risque.

L'un des symptômes les plus étranges de la covid-19 est également l'un des plus meurtriers. La maladie peut en effet entraîner une coagulation sanguine accrue avec la formation de minuscules caillots sanguins dans les poumons. Ces caillots sanguins peuvent migrer vers le cerveau ou le cœur, où ils peuvent entraîner un accident vasculaire cérébral ou un infarctus. Ce phénomène pourrait également expliquer pourquoi les niveaux d'oxygène dans le sang baissent de façon spectaculaire dans les cas graves de covid-19. Les patients les plus touchés par ces troubles de la coagulation sanguine sont plus susceptibles d'avoir besoin de soins intensifs. Ces troubles ont été relativement peu observés en Asie; ils concerneraient plus les patients occidentaux.

Grippe et covid-19: quelles différences?

La grippe et l'infection par SARS-CoV-2 offrent des similitudes, en particulier pour ce qui est des symptômes initiaux. Mais il existe des différences.

➤ **Contagiosité**

Sur la base de ce qui s'est passé à Wuhan (Chine), on pense que chaque personne porteuse du coronavirus SARS-CoV-2 en infecte 2 à 3 autres en moyenne alors que ce chiffre pour la grippe saisonnière est d'environ 1,3. Le nouveau coronavirus semble donc plus contagieux que la plupart des souches de grippe. Il pourrait être aussi contagieux que les souches qui apparaissent lors des saisons de grippe pandémique.

➤ **Personnes à risque**

Le coronavirus et la grippe sont l'un et l'autre très dangereux pour les personnes de plus de 65 ans, ou celles, on l'a vu, souffrant de maladies chroniques ou ayant un système immunitaire affaibli.

Mais la grippe semble beaucoup plus dangereuse pour les enfants, en particulier les très jeunes, qui peuvent être sérieusement atteints, alors que les enfants infectés par le nouveau coronavirus ont tendance à ne présenter aucun symptôme ou des symptômes légers.

➤ **Symptômes**

Les symptômes des deux maladies sont proches: fièvre, toux sèche, courbatures, fatigue, nausées et troubles digestifs. Le coronavirus pourrait provoquer plus souvent des difficultés respiratoires.

Des chercheurs de l'université de Californie ont analysé les symptômes de près de 55 000 personnes ayant contracté la covid-19. Selon eux, il existe des différences subtiles avec la grippe ⁷.

La grippe se manifeste surtout par les symptômes suivants (dans cet ordre d'apparition):

- toux ou courbatures,
- maux de tête,
- mal de gorge,
- fièvre,
- vomissements/nausées et diarrhées (même incidence).

Notez les différences avec les symptômes de la covid-19:

- fièvre,
- toux,
- mal de gorge, maux de tête, courbatures (même incidence),
- nausées, vomissements,
- diarrhée.

Les chercheurs en concluent que l'ordre d'apparition des symptômes peut aider à orienter le diagnostic: pour la grippe, le premier symptôme serait la toux, pas la fièvre, contrairement à la covid-19.

► **Mortalité**

Le taux de mortalité de la grippe saisonnière (mortalité parmi les personnes infectées ou IFR pour *Infection fatality rate*) avoisine en moyenne 0,1%. Le taux de mortalité de la grippe «espagnole» de 1918 était très élevé, autour de 2%.

L'IFR du coronavirus, enregistré en Chine au début de l'épidémie, était d'environ 2%. Dans un bulletin de situation daté du 19 février 2020, l'OMS pense qu'il pourrait s'établir entre 0,3 et 1%. D'autres spécialistes évoquent un taux de 0,5 à 2 % chez les personnes

symptomatiques. Une étude de mai 2020 estime l'IFR pour la France à 0,7% ⁸.

Une étude internationale d'août 2020 conclut que l'IFR du covid augmente avec l'âge ⁹:

Proche de zéro pour les enfants et les jeunes adultes

- 0,4% à 55 ans,
- 1,3% à 65 ans,
- 4,5% à 75 ans,
- 15% à 85 ans.

Les hommes sont plus touchés que les femmes, en particulier ceux qui sont âgés de plus de 45 ans. Les données cliniques montrent que la majorité des décès sont survenus chez les patients les plus âgés. Cependant, des cas graves ont été relevés chez les jeunes adultes qui présentent des facteurs de risque, en particulier les fumeurs, et ceux qui sont atteints de maladies chroniques comme le cancer, le diabète ou l'hépatite B ou qui sont soignés avec des médicaments immunosuppresseurs.

La tempête de cytokines

Le cours de l'infection par SARS-CoV-2 est parfois tragiquement déconcertant. Après une semaine difficile, les patients semblent aller mieux, et soudain c'est la rechute parfois si dramatique, qu'elle nécessite l'hospitalisation et la mise sous oxygène, voire l'intubation, y compris de personnes jeunes.

Aujourd'hui, les médecins et les chercheurs sont de plus en plus convaincus que dans une grande partie des cas, cette dégradation de l'état des malades a pour cause une réaction excessive du système immunitaire.

Ce phénomène s'appelle «tempête (ou orage) de cytokines» (voir figure ci-contre). Il survient lorsque le corps déclenche une réponse immunitaire incontrôlée qui cause plus de dommages qu'il n'en cause au virus ennemi qu'il tente de combattre.

Qu'il s'agisse des pandémies de grippe ou de celle de covid-19, beaucoup de personnes meurent plus de cette réponse immunitaire et inflammatoire incontrôlée, que du virus lui-même. Chez elles, la tempête de cytokines entraîne un syndrome de détresse respiratoire et la défaillance de plusieurs organes.

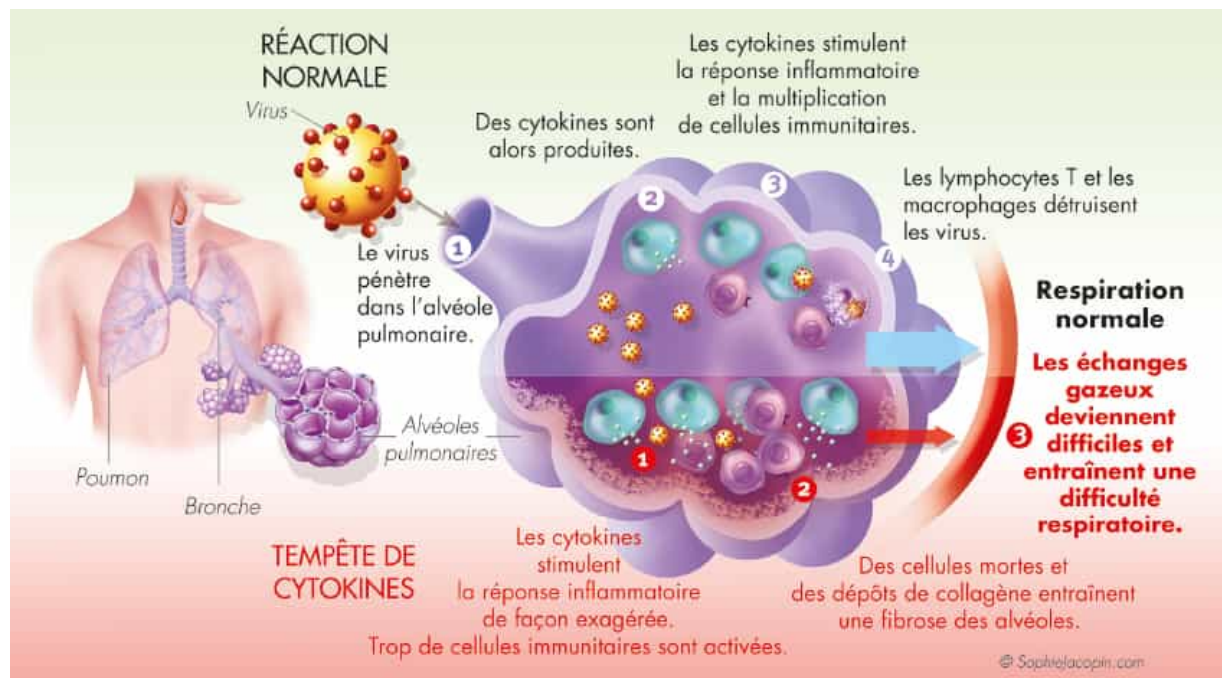
Des tempêtes de cytokines ont été observées pendant la pandémie de grippe de 1918 et plus récemment lors d'infections par le virus H5N1 de la grippe aviaire. Il s'agit d'un phénomène inflammatoire massif et généralisé en

réponse à une infection, mais qui peut aussi avoir des causes non infectieuses.

Dans une tempête de cytokines, de nombreuses cytokines sont libérées. Celles-ci sont soit pro-inflammatoires comme l'interleukine-1 (IL-1), l'IL-6, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha), ou anti-inflammatoires (IL-10). L'inflammation associée à une tempête de cytokines commence localement et se propage dans tout le corps par la circulation sanguine, même lorsque le virus ne se réplique pas.

Les cytokines recrutent des cellules du système immunitaire pour combattre l'infection. En temps normal, elles sonnent l'alarme brièvement, puis se mettent en sommeil. Mais dans une tempête de cytokines, elles continuent à demander du renfort bien après qu'il soit nécessaire. Les cellules convoquées sur le lieu de l'infection déversent des molécules toxiques pour la combattre, ce qui entraîne des dommages sérieux aux organes, comme des lésions pulmonaires aiguës. Chez l'homme, elles se caractérisent par une réponse inflammatoire avec afflux de globules blancs souvent suivie d'une fibrose.

La tempête de cytokines



Les lésions pulmonaires peuvent évoluer vers une forme plus grave, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Le SDRA affecte entre 3% et 17% des patients atteints de covid-19. Selon des données récentes, 20% à 42% des patients hospitalisés pour covid-19 développent un SDRA. Ce syndrome est présent chez 67% à 85% des patients admis en réanimation.

SDRA

Syndrome de
Détresse
Respiratoire
Aiguë

Le SDRA est une cause majeure de dommages aux poumons et autres organes comme les reins et le cœur, mais aussi de décès puisque près d'un patient sur deux meurt après un tel syndrome.

L'interleukine-6 est la cytokine soupçonnée de jouer le rôle le plus préjudiciable: des niveaux élevés d'IL-6 sont associés à une mortalité

accrue chez les patients hospitalisés avec covid-19.

On ne sait pas encore pourquoi certaines personnes développent une tempête de cytokines, et d'autres pas. Des susceptibilités génétiques ont été évoquées. Les femmes semblent relativement épargnées, et cela pourrait être lié aux effets des estrogènes sur des globules blancs, les macrophages.

Ces tempêtes de cytokines sont plus fréquentes chez les personnes âgées. Une immunité innée affaiblie pourrait conduire à une surréaction de l'immunité humorale. Il est aussi possible que l'immunité innée et l'immunité humorale soient trop diminuées chez ces patients âgés, et que la réaction disproportionnée provienne de l'immunité à médiation cellulaire, qui intervient pour détruire les cellules infectées.

Quelle qu'en soit la cause, ce phénomène rend plus délicate la stratégie face au virus SARS-CoV-2. D'un côté il faut soutenir l'immunité pour que l'infection soit contenue, d'un autre il ne faut pas que cette stimulation soit excessive. Cela peut avoir des conséquences pour le choix des traitements et d'éventuelles molécules naturelles (lire encadré ci-contre).

Comment prévenir ou soigner une tempête de cytokines?

La difficulté vient du fait qu'au cours d'une infection aiguë sévère, certains éléments de la réponse immunitaire doivent être renforcés à certains moments et supprimés à d'autres. Au début de l'infection, lorsqu'un virus se multiplie rapidement et que la charge infectieuse est élevée, certains traitements sont utiles, mais ils peuvent devenir néfastes quelques heures ou quelques jours plus tard, lorsque le système immunitaire ou les médicaments ont contenu l'infection, et qu'une tempête de cytokines se développe. Par exemple, on a beaucoup parlé des effets potentiellement indésirables des anti-inflammatoires au début d'une infection, en particulier parce qu'ils pourraient diminuer la réponse immunitaire. Mais des anti-

inflammatoires ont été utilisés avec un certain succès pour augmenter la survie d'animaux infectés.

Dans la covid-19, les médicaments utilisés pour contenir une tempête de cytokines visent à bloquer le récepteur de l'IL-6. Nous verrons que des molécules naturelles pourraient aussi être utilisées.

Les patients ont-ils des séquelles?

Dans 80% des cas, les symptômes de l'infection par le SARS-CoV-2 sont légers. Mais les patients symptomatiques peuvent garder des séquelles. Une équipe de radiologues du Wuhan Union Hospital de la province de Hubei en Chine a réalisé des scanners des poumons des personnes qui ont contracté le virus, et publié ses résultats le 24 février 2020 dans *The Lancet*.

Lors de la première semaine de l'infection, avant même l'apparition des symptômes, des signes d'inflammation sont présents dans un poumon. Cette inflammation se propage dans ce poumon, puis dans l'autre, avant de régresser. Cependant, les traces de l'infection restent visibles, même chez des patients guéris: «*Nous avons trouvé, disent les chercheurs, des fibroses dans les poumons, mais nous ne savons pas si elles sont réversibles*». On ignore donc si ces fibroses laisseront des séquelles. La grippe saisonnière ne laisse généralement pas de séquelles.

Parmi les troubles encore rapportés par des patients pourtant réputés «guéris», on trouve:

- anosmie (perte de l'odorat),
- maux de tête,
- brouillard mental, difficultés de concentration,
- insomnies,
- vertiges,
- douleurs thoraciques, toux,
- troubles cardiaques: arythmies, tachycardie,
- douleurs musculaires,

- douleurs articulaires,
- syndrome de fatigue chronique,
- rash cutané,
- souffle court,

Plusieurs de ces troubles pourraient être liés à une inflammation résiduelle. Des cicatrices pulmonaires pourraient expliquer les troubles respiratoires. Au moment où ce livre est écrit, on ignore la durée de ces séquelles.

L'immunité après la covid-19

Dans le cas des coronavirus communs responsables des rhumes, une immunité humorale (par anticorps) apparaît peu après l'infection. Les anticorps sont des protéines qui peuvent se lier à des agents pathogènes envahissants, et les neutraliser ou les étiqueter pour que d'autres globules blancs les détruisent avant qu'ils soient infectants. Mais cette immunité diminue progressivement avec le temps; elle est probablement très faible après 6 à 12 mois. Il semble qu'il en aille de même pour le nouveau coronavirus.

Cependant, il peut exister une immunité cellulaire contre le virus, même en l'absence d'anticorps. Cette immunité cellulaire pourrait durer plus longtemps que l'immunité humorale. Elle ne préviendrait pas les réinfections, mais les symptômes de la maladie seraient moins marqués.

Enfin, des chercheurs évoquent une immunité croisée: le fait d'avoir rencontré des coronavirus du rhume dans les mois qui précèdent la covid-19. Comme ces virus partagent des caractéristiques avec le SARS-CoV-2, cette immunité, portée par des lymphocytes T «mémoire» permettrait de mieux se défendre contre ce nouveau coronavirus. Mais au moment où ce livre est écrit, il n'existe aucune certitude.

CHAPITRE 18

Les bons gestes contre les infections

On l'aura compris, la première ligne de défense consiste à optimiser sa santé métabolique garante du bon fonctionnement du système immunitaire, en suivant les recommandations de la [partie 2](#). Dans cette section, vous trouverez des informations plus spécifiques à la lutte contre les infections respiratoires.

L'immunité saisonnière: soleil, chaleur et humidité

L'Anglais Robert Edgar Hope Simpson fut l'un des plus grands généralistes et épidémiologistes du XX^e siècle. En 1978, pour expliquer que la grippe fait plus de ravages en hiver, Edgar Hope Simpson a évoqué dans un article un «stimulus saisonnier» lié à l'ensoleillement. Mort en 2003 à l'âge de 95 ans, il n'a pas pu poursuivre ses études sur la grippe, une maladie qui le fascinait, mais ses réflexions et ses travaux trouvent un prolongement aujourd'hui.

Dans l'hémisphère Nord, de fait, de nombreuses maladies transmissibles sévissent plus en hiver qu'en été. C'est le cas des gastro-entérites à rotavirus, de la tuberculose, des septicémies dues au staphylocoque doré, de la grippe et d'autres infections respiratoires comme les rhumes (dont une partie est due aux coronavirus) et des infections à virus syncytial qui touchent les jeunes enfants.

En France métropolitaine, Suisse, Belgique, au Canada, la grippe et le virus respiratoire syncytial sévissent surtout de novembre à avril, alors que dans l'hémisphère Sud, ils se manifestent d'avril à septembre.

Des chercheurs ont analysé les données concernant les épidémies de grippe aux États-Unis et en France de 1972 à 2008: le pic est intervenu une fois en novembre, 4 fois en décembre, 5 fois en janvier, 12 fois en février et 4 fois en mars. Le plus troublant est que d'un continent à l'autre, les pics sont intervenus en moyenne à quatre jours d'intervalle.

Les pratiques hivernales comme la scolarisation ou le fait de passer plus de temps dans des atmosphères confinées pourraient expliquer la saisonnalité de la grippe. Mais d'autres facteurs, climatiques ceux-là, jouent à coup sûr, si bien qu'on peut parler d'immunité saisonnière.

Les coronavirus sont à craindre entre décembre et avril, dans les pays tempérés de l'hémisphère Nord.

En analysant les dossiers médicaux de 6 914 patients admis dans 8 hôpitaux européens, des chercheurs ont observé une baisse de la sévérité de la covid-19 et de sa mortalité entre mars et juin 2020, qu'ils attribuent à une élévation de la température extérieure. Ils observent aussi une diminution de la sévérité et la durée des symptômes chez les malades non hospitalisés. Ils en déduisent que, comme les autres coronavirus, le virus SARS-CoV-2 est saisonnier ¹⁰.

Les rhinovirus se manifestent toute l'année, mais il y a plus de cas de juin à octobre, et moins de cas, mais plus sévères, en hiver ¹¹.

Saisonnalité des virus respiratoires

Mois	Juin	Juil	Août	Sep	Oct	Nov	Déc	Jan	Fév	Mars	Avril	Mai
Virus saisonniers Hiver							Coronavirus					
						Virus de la grippe						
						Virus respiratoire syncytial						
Été	Entérovirus non-rhinovirus											
Virus non saisonniers	Adénovirus/Bocavirus humain											
Surtout printemps	Métagneumovirus humain											
Surtout printemps/automne	Rhinovirus (rhumes)											

La plupart des travaux sur la saisonnalité de la grippe et d'autres infections virales conduisent à trois pistes principales: celle du rayonnement ultraviolet (U.V.) et de la vitamine D, de la température et de l'humidité.

Des alliés à tempérer: les ultraviolets B

Les pics de mortalité dues aux pandémies des grippes «espagnole», «asiatique» et de «Hong Kong» ont tous été atteints au moment où le rayonnement U.V.B était au plus bas en Europe et en Amérique du Nord. Le soleil pourrait moduler le risque d'infection en détruisant les virus et en soutenant l'immunité.

Les U.V.B permettent de synthétiser la vitamine D. Un statut en vitamine D plus ou moins bon pourrait nous rendre plus ou moins résistants aux virus. La géographie de l'épidémie de covid-19 est, à cet égard, intrigante. Au mois de mars 2020, les pays et régions les plus touchés se situaient au-dessus du 30^e parallèle nord, qui est la limite à partir de laquelle la synthèse de vitamine D est faible ou nulle de novembre à mars-avril. Pour une discussion plus détaillée sur les effets potentiels de la vitamine D, lire [page 327](#).

Le rayonnement U.V. réduit aussi la viabilité des microbes, qu'il s'agisse du parasite *Leishmania donovani infantum* responsable de la leishmaniose viscérale, du staphylocoque doré (sur la peau) et même du virus Ebola. Qu'en est-il des virus respiratoires?

Le rayonnement ultraviolet est classé selon sa longueur d'onde de rayonnement en:

- ultraviolets A (320-400 nm);
- ultraviolets B (280-320 nm);
- ultraviolets C (200-280 nm).

Les longueurs d'ondes les plus efficaces pour éliminer les virus sont aussi les plus basses (autour de 260-265 nm) car cela correspond au pic d'absorption du rayonnement ultraviolet par les acides nucléiques des virus. Pour ces raisons, les U.V.C sont très germicides, les U.V.A le sont peu, et les U.V.B sont plutôt performants, sous certaines conditions comme nous allons le voir.

Les U.V.C sont totalement absorbés par la couche d'ozone, ils ne nous sont donc d'aucune aide. Seuls les U.V.A et les U.V.B atteignent la surface de la Terre. Des deux, les U.V.A sont les plus nombreux. Mais on a vu qu'ils n'ont qu'une influence modeste sur la viabilité des virus.

Reste le rayonnement ultraviolet B. Bien que 99% des U.V.B soient absorbés par l'atmosphère et la couverture nuageuse quand elle est dense, ils peuvent inactiver les virus respiratoires présents dans les aérosols et sur les surfaces inertes, dont le SARS-CoV-2.

Cette inactivation dépend de la saison et de la latitude. Par exemple, si, habitant Paris, vous suspendez un masque contaminé par le nouveau coronavirus au soleil de l'été, les particules virales seront inactivées en quelques minutes ou dizaines de minutes, alors qu'il faudra plusieurs heures en hiver.

La raison en est que ce sont les longueurs d'ondes les plus basses du rayonnement U.V.B disponibles, celles proches de 290 nm, qui sont les plus efficaces contre les virus. Or, aux latitudes élevées, on enregistre très peu de ces longueurs d'ondes en hiver.

Au passage, il est frappant de constater que les conditions qui sont favorables à la synthèse de vitamine D (longueur d'ondes des U.V.B de l'ordre de 296 nm) sont très proches de celles qui inactivent les virus: il y en a très peu en hiver, et un maximum vers la fin du mois de juin (lire encadré ci-dessous).

Pour résumer, entre octobre et fin mars, si vous êtes résident européen et habitez au nord des Pyrénées, ou encore si vous vivez au Canada, il ne faut compter sur les U.V.B ni pour synthétiser de la vitamine D, ni pour inactiver efficacement les particules virales présentes dans les aérosols ou sur des surfaces contaminées. C'est une double protection qui fait défaut à la saison froide!

En revanche, l'été est la période la plus propice pour faire des réserves de vitamine D et se prémunir contre les particules virales pouvant traîner à l'extérieur, en particulier la tranche horaire comprise entre 11 h et 15 h qui est celle où le rapport U.V.B/U.V.A est le plus favorable. Mais si on s'expose, il faudrait le faire brièvement (pas plus de 15 à 20 min par jour), visage et mains protégés. Une exposition prolongée peut abîmer la peau et diminuer l'immunité adaptative.

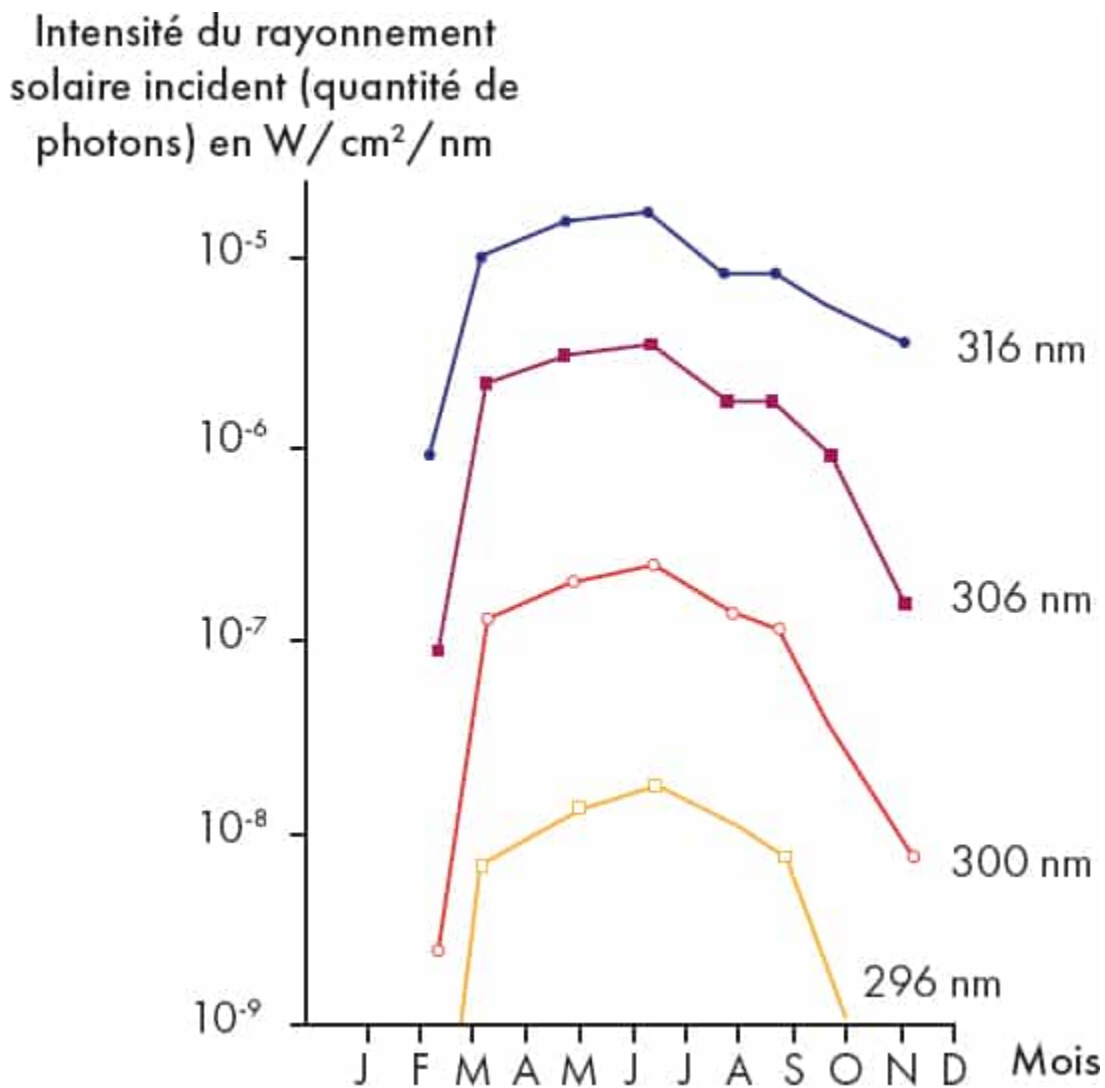
Les U.V.B manquent en hiver

Lors d'une étude sur la synthèse de vitamine D conduite en 1988 à Boston (États-Unis), une ville qui se situe à la latitude de 42° nord, on n'a mesuré aucun photon d'intensité de 296 nm entre le début du mois d'octobre et la fin du mois de février. Et très peu de photons d'intensité de 300 nm sont relevés entre la fin du mois de novembre et la mi-février. Les pics sont enregistrés au contraire à la fin du mois de juin (voir figure) ¹². La latitude de Boston correspond à celle des Pyrénées. C'est la raison pour laquelle j'ai écrit en 1996 dans *Le Nouveau Guide des vitamines* qu'il était très difficile de synthétiser de la vitamine D en hiver en France, même en s'exposant à midi, contrairement au discours tenu alors par les dermatologues. C'est d'autant plus difficile qu'un

pour cent seulement du rayonnement U.V.B atteint la surface de la terre, même en conditions idéales en été à midi.

Évolution du rayonnement U.V.B à Boston au cours de l'année

13



Les autres effets de la lumière solaire

Est-ce à dire qu'il ne faut s'exposer au soleil que de juin à septembre? Non, et pour deux raisons.

D'abord, le rayonnement ultraviolet (à dose modérée) favorise l'immunité innée ¹⁴ via notamment la sécrétion de peptides antimicrobiens, en réponse à une légère inflammation; ces peptides aident à supprimer directement les germes qui pourraient être sur la peau ¹⁵. Ensuite, l'alternance entre l'exposition à la lumière solaire et l'obscurité de la nuit module le niveau de **mélatonine**, l'hormone du sommeil sécrétée par la glande pinéale. La mélatonine a des propriétés antivirales, anti-inflammatoires, antioxydantes ¹⁶. Or le pic de sécrétion de mélatonine intervient à l'automne, et il est d'autant plus fort que l'on passe de temps exposé à la lumière vive du jour ¹⁷.

Température et humidité

Les infections virales se contractent par:

- contact avec des surfaces infectées (fomites);
- contamination aéroportée via:
 - de grosses gouttelettes (5 à 10 µm de diamètre ou plus selon la classification OMS) mises en contact à courte distance avec les muqueuses lors d'éternuements, postillons, toux,
 - l'inhalation d'aérosols (moins de 5 µm selon l'OMS) diffusés à plus ou moins grande distance lors de la respiration, mais aussi la parole, la toux, le chant ¹⁸.

Les aérosols pourraient représenter une source importante d'infection dans les pays tempérés, en hiver notamment, en raison de la charge virale importante présente dans le pharynx des excréteurs peu après leur contamination, alors qu'ils n'ont pas encore de symptômes.

La transmission des particules virales est influencée par la température et l'humidité. Une étude a trouvé que jusqu'au 22 mars 2020, 90% des transmissions de coronavirus ont eu lieu dans une plage de température comprise entre 3 et 17 °C ¹⁹.

Les auteurs d'une étude française datant d'avril 2020, rapportent *«une relation négative et significative entre la température et les hospitalisations pour 1 000 habitants, avec l'incidence la plus élevée d'hospitalisations dans la plage des 9-10 °C.»* En clair, plus la température est basse et plus le nombre d'hospitalisations augmente. À l'inverse, une augmentation de 1% de la température est associée à une réduction de 2,8% des hospitalisations ²⁰. Température et humidité modulent la viabilité des virus en affectant les propriétés de leurs protéines de surface et de leurs membranes lipidiques.

Lorsque les températures sont basses, les particules virales sont plus stables, parce que le froid conserve l'agencement des graisses de leurs membranes. Des températures plus élevées sont moins propices aux virus, mais le degré d'humidité relative de l'air intervient aussi (lire encadré ci-après).

L'humidité relative

L'humidité atmosphérique est une mesure de l'eau sous forme gazeuse contenue dans l'air. L'eau peut être solide (glace), liquide (eau) ou gazeuse (vapeur). Environ 99% de l'eau contenue dans l'atmosphère l'est sous forme de vapeur. Un air chaud peut contenir plus de vapeur d'eau qu'un air froid, s'il y a beaucoup d'eau disponible. Cela s'explique par le fait qu'un air chaud a plus d'énergie pour faire s'évaporer l'eau et la maintenir dans cet état. Sous les tropiques, il fait très chaud et très humide – l'air y contient beaucoup de vapeur d'eau. Inversement, il y a très peu de vapeur d'eau dans l'Arctique et l'Antarctique. Certaines régions très chaudes sont également très sèches (par exemple les déserts du Sahara), car il y a très peu d'eau disponible pour former de la vapeur.

L'humidité relative rend compte du degré de saturation de l'air en eau: c'est la quantité de vapeur d'eau contenue dans l'air par rapport à la quantité qu'il pourrait contenir à cette température. Elle est donnée en pourcentage. Par exemple, à 100% d'humidité relative, l'air est saturé en vapeur d'eau: on rencontre cette situation dans un nuage ou en conditions de pluie, brouillard, rosée ou givre; à 0%, l'air est

parfaitement sec, situation qui n'est jamais atteinte en conditions réelles. Plus l'air est chaud, plus il peut contenir de vapeur d'eau. Inversement, quand l'air se refroidit, la vapeur condense et forme des gouttelettes d'eau liquide.

L'humidité relative d'une masse d'air varie donc avec la température de l'air.

À retenir

L'été, à nos latitudes, l'humidité relative est plus importante qu'en hiver.

Une étude chinoise publiée en avril 2020 a conclu que le taux de transmission de la maladie covid-19 était d'autant plus fort que la température et l'humidité relative étaient basses, après prise en compte de facteurs comme la densité de la population ²¹.

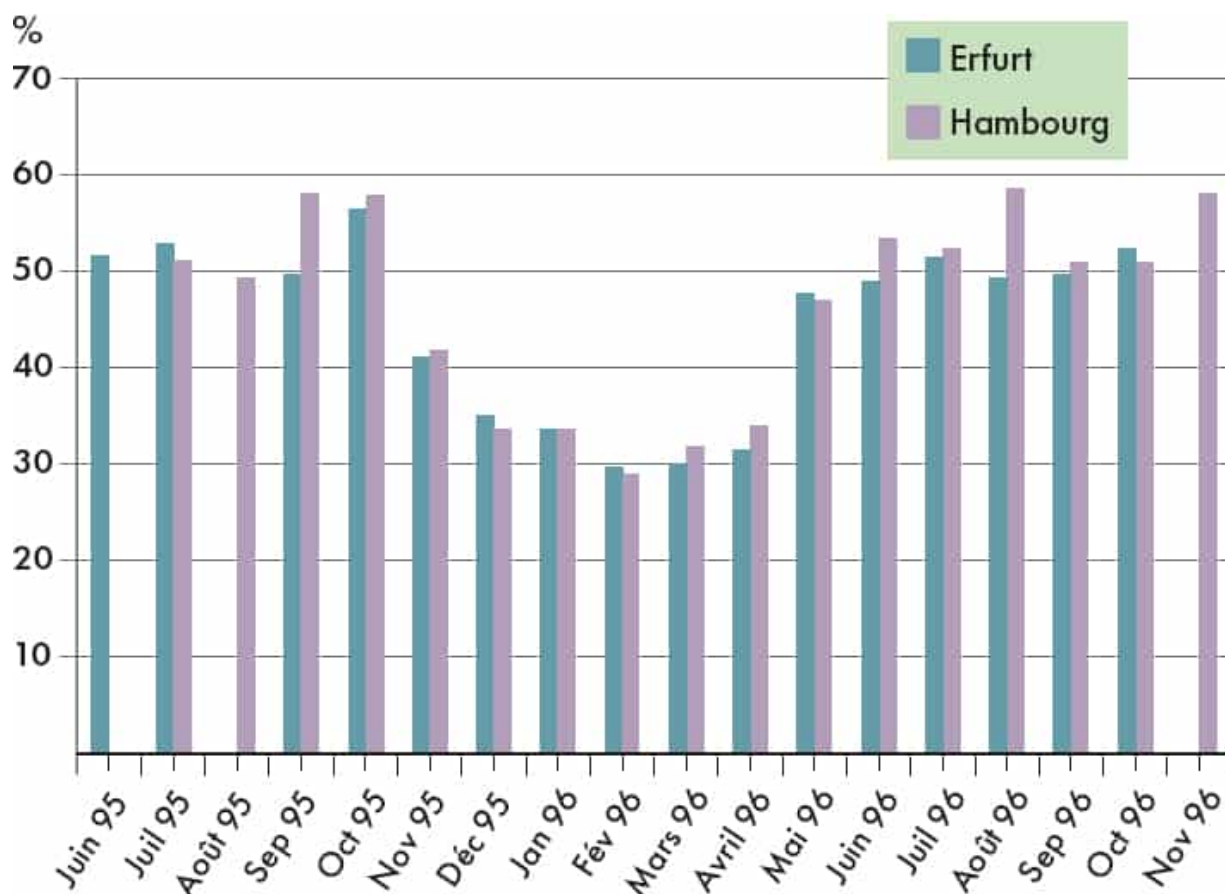
Dans les pays tempérés, du fait du chauffage, les hivers sont caractérisés par des températures dans les habitations, les lieux publics, les transports en commun, qui se situent dans une zone de confort (22-24 °C), avec un degré d'humidité relative bas (10 à 35%). Ces conditions sont favorables aux virus respiratoires.

Les étés sont théoriquement moins propices aux infections virales, parce que les températures extérieures sont plus élevées dans les habitations tout comme l'humidité relative (voir figure ci-dessous).

Cependant, dans les régions au climat tropical, le taux d'humidité à l'intérieur des habitations est compris entre 60 et 100%, ce qui permet aux virus de la grippe et aux coronavirus de survivre, même si les températures sont élevées. Ces conditions ont pu jouer à l'été 2020 dans le sud des États-Unis, en proie à une vague de contaminations de covid-19, d'autant qu'à cette période, les gens ont tendance à se regrouper dans des lieux clos climatisés (centres commerciaux, magasins, bars restaurants, cinémas,

habitations) où des particules virales en aérosols peuvent être disséminées par l'air conditionné, et inhalées.

Humidité relative moyenne relevée dans 200 habitations de Hambourg et Erfurt (Allemagne) ²²



Comment l'humidité module le risque d'infection

Quand l'humidité relative de l'air intérieur est inférieure à 40%, les particules émises par des personnes infectées absorbent moins d'eau, sont plus légères, flottent et peuvent ainsi parcourir des distances de plusieurs mètres au cours desquelles elles pourront être inhalées. Lorsque l'humidité s'élève, la teneur en eau des aérosols augmente, des gouttelettes se forment et tombent au sol: il y a donc moins de risque qu'elles soient inhalées par

des personnes en bonne santé. Mais trop d'humidité n'est pas souhaitable non plus, comme le montre une modélisation ²³.

Les expériences faites sur des animaux exposés aux virus de la grippe montrent que le virus reste stable dans des gouttelettes lorsque l'humidité relative est élevée (plus de 60%) ou basse (moins de 40%). Entre 40 et 60% d'humidité relative, les virus sont inactivés ²⁴. De plus, un air trop sec rend également les muqueuses de notre nez sèches et plus perméables aux agents infectieux.

Une équipe de chercheurs américains de l'université Yale a étudié les effets de l'humidité sur des souris infectées par le virus de la grippe. Un taux d'humidité faible nuit de trois façons à la réponse immunitaire des animaux. Elle empêche les cils, qui sont des structures ressemblant à des poils dans les cellules des voies respiratoires, d'éliminer les particules virales et le mucus. Elle diminue aussi la capacité des cellules des voies respiratoires à réparer les dommages causés par le virus dans les poumons. Enfin, elle perturbe le système de signalisation utilisé par les cellules infectées pour alerter les cellules voisines de la menace virale ²⁵.

Cette étude et d'autres permettent de comprendre pourquoi la grippe et d'autres infections respiratoires sévissent lorsque l'air est sec.

Il est donc très important de maintenir en hiver un taux d'humidité compris entre 40 et 60 % dans tous les lieux clos.

Dans une étude récente, des salles de classe ont reçu des humidificateurs pour parvenir à une humidité relative de 45% environ, tandis que d'autres salles de classe n'en bénéficiaient pas. Dans les salles humidifiées, les chercheurs ont relevé beaucoup moins d'échantillons contenant le virus de la grippe A (dans l'air et sur les surfaces) et de copies du génome viral. Il y

a eu 2,3 fois plus de cas de syndromes grippaux dans les salles sans humidificateurs ²⁶.

Transmission de gouttelettes selon différentes conditions d'humidité

Climat/saison	Humidité relative en intérieur (%)	Stabilité des virus respiratoires	Proportion d'aérosols	Viabilité des virus respiratoires	Mode principal de transmission
Tropical	60-100	Élevée	Basse	Élevée	Fomites, contacts directs et indirects
Tempéré : printemps, automne	40-60	Basse	Basse	Basse	Tous modes
Tempéré : hiver	10-40	Élevée	Élevée	Élevée	Aéroporté

Pour reprendre le modèle esquissé par Hope-Simpson, le scénario des infections respiratoires virales pourrait être celui-ci.

- Aux beaux jours dans les régions tempérées de l'hémisphère Nord, les virus saisonniers ne disparaissent pas par enchantement comme on l'entend souvent; ils ne migrent pas dans l'hémisphère Sud. Les particules virales sont toujours là, mais moins nombreuses et moins viables du fait des conditions climatiques. Elles continuent d'être transmises par une population de porteurs asymptomatiques (en raison de leurs défenses immunitaires) à des personnes en bonne santé.

Les virus seraient donc bien implantés dans la population, mais la charge virale réduite du fait de la température, de l'humidité ambiante, du rayonnement U.V. et du temps passé en extérieur. En plus, l'immunité innée serait soutenue par l'exposition intermittente ou chronique au soleil et

l'humidité plus élevée. Ceci explique qu'en été, les taux d'infection sont bas, et les symptômes moins sévères.

- Lorsque l'automne vient, on s'expose moins au soleil, moins d'U.V.B atteignent la Terre, et l'air s'assèche, en particulier dans les lieux de vie, donc l'immunité innée n'est plus autant soutenue qu'à la belle saison. La viabilité des virus augmente, et la charge virale aussi du fait de la promiscuité dans les lieux fermés.
- En hiver, la viabilité des virus de la grippe et celle des coronavirus est à son maximum. La période allant de décembre à mars est celle où l'ensoleillement est le plus faible, l'humidité relative la plus basse, l'immunité innée probablement la moins performante, les facteurs anti-inflammatoires naturels comme la mélatonine sont les moins élevés, le temps passé en intérieur le plus grand du fait des températures extérieures froides. Tous les ingrédients d'une infection sont alors réunis.

Ce scénario expliquerait pourquoi une épidémie apparaît en même temps dans plusieurs pays de même latitude.

Le rôle des masques et comment bien les porter

Au début de la pandémie, l'OMS et les autorités sanitaires françaises publiques étaient persuadées que le virus ne se propageait dans l'air que transporté par de grosses gouttelettes expulsées lorsqu'une personne symptomatique tousse ou éternue. Ces gouttelettes sont relativement lourdes et tombent rapidement au sol ou sur une surface que l'on pourrait toucher. C'est pourquoi on conseillait de se tenir à une distance d'un à deux mètres des autres et de se laver fréquemment les mains. Le masque n'était conseillé qu'aux personnes malades et symptomatiques, afin de protéger les autres du risque d'infection.

Mais on a soupçonné très tôt l'intérêt du masque y compris pour les personnes sans symptômes. Les auteurs d'un article scientifique paru en

mars 2020 dans *The Lancet* faisaient ainsi remarquer que le virus SARS-CoV-2, à l'origine de la maladie covid-19 est disséminé par des personnes infectées mais sans symptômes, et que la charge virale est particulièrement élevée au stade précoce de la maladie. «*Le port du masque, écrivaient-ils, en tant qu'intervention de santé publique, perturberait probablement le lien de transmission.*» ²⁷

En plus, on disposait de travaux montrant que le virus de la grippe peut être disséminé dans l'air par une personne infectée simplement lorsqu'elle expire ou qu'elle parle ²⁸.

Dès avril 2020, les études se succédant, j'ai acquis, comme beaucoup, la conviction que le virus se transmettant par l'air, les masques devraient être portés par la majorité de la population.

Le masque protège la personne qui le porte et protège aussi son entourage.

Aussi, le 20 avril 2020, alors que les autorités françaises soutenaient que le masque est inutile si l'on n'a pas de symptômes, nous avons publié sur [LaNutrition.fr](https://lanutrition.fr) un article des Prs Trisha Greenhalgh de la faculté de médecine d'Oxford et Jeremy Howard de l'université de Californie à San Francisco, intitulé *Coronavirus: pourquoi tout le monde devrait porter un masque*.

L'article présente les preuves qu'en milieu clos, un masque protège l'entourage de ceux qui le porte (s'ils n'ont pas de symptômes), et protège aussi ceux qui le portent (s'ils sont en bonne santé). Il plaide aussi pour que le port du masque soit obligatoire.

Tous les virus n'ont pas le même mode de transmission. Le virus de la rougeole peut demeurer dans l'air pendant deux heures. Le VIH, trop délicat pour survivre hors du corps, n'est jamais en suspension dans l'air. Le coronavirus pourrait flotter dans l'air pendant deux à trois heures, si l'air n'est pas renouvelé. Une seule personne infectée peut, dans un espace

confiné, émettre suffisamment d'aérosols chargés de particules virales pour qu'elles soient inhalées par les personnes à proximité.

Le coronavirus pourrait flotter dans l'air pendant 2 ou 3 heures si l'air n'est pas renouvelé.

Avec un masque, on est exposé à une dose virale infectante plus faible que sans masque. Et une dose plus faible signifie une maladie moins sévère, voire pas de maladie.

Lorsque le risque de grippe, ou d'autres maladies virales est élevé, tous les espaces intérieurs qui accueillent du public sont risqués. L'air devrait y être renouvelé fréquemment, en ouvrant portes et fenêtres, et le port du masque conseillé.

L'extérieur est beaucoup plus sûr: même une plage un peu bondée, en particulier par jour venteux ou ensoleillé présente moins de risque qu'un bar ou un restaurant fermé. Le risque d'inhaler des gouttelettes est plus faible à l'extérieur parce que l'air en mouvement dilue les particules virales et que les ultraviolets, on l'a vu, en détruisent une partie.

Or, ce qui semble compter, c'est la dose contaminante. Les chercheurs estiment qu'il faut quelques centaines de particules virales pour submerger les barrières qui servent à l'immunité innée. Un seul virus a peu de chance d'infecter une personne, car il sera détruit aussitôt par le système immunitaire.

Dans une étude portant sur plus de 7 300 cas de contamination en Chine, un seul était lié à une infection en extérieur ²⁹. Il s'agissait d'un homme de 27 ans ayant eu une conversation en plein air avec un voyageur qui venait de rentrer de Wuhan. Donc même à l'extérieur, le masque est important si on doit se trouver proche des autres pendant une période prolongée. Sans masque, il faut garder ses distances en prenant éventuellement la précaution de se placer en fonction de la direction du vent.

Les masques dits Ffp2 sont très efficaces pour éviter de contaminer et d'être contaminé mais ils ne sont pas très confortables, et en cas de pénurie, ils doivent être réservés aux professionnels de santé. Les masques chirurgicaux offrent eux aussi une bonne protection, qui pourrait aller jusqu'à 80% pour ceux qui le portent, à condition qu'ils soient bien ajustés, donc qu'ils bâillent le moins possible. Les masques maison sont une excellente option à condition d'être eux aussi bien ajustés et de comporter au moins deux couches de tissu.

Parmi les associations de tissu, une protection en nylon (un bas sectionné et passé autour du visage) doublée d'une couche de coton semble très efficace. Pour plus d'informations, consulter le site stop-postillons.fr, créé par des médecins.

Les masques sous le nez? Zéro pointé!

Certains, pour des raisons de confort ou de facilité d'élocution, portent le masque sur la bouche mais pas sur le nez. Dans ces conditions, ils continuent, s'ils sont infectés, à disséminer les virus. Et ils ratent une opportunité de se protéger en cas de contact avec des particules virales. En effet, une étude récente a établi que le virus SARS-CoV-2 a tendance à s'établir d'abord fermement dans la cavité nasale. Ensuite, dans certains cas, il est aspiré dans les poumons où il peut provoquer une maladie grave. *«Si le nez est le site initial dominant à partir duquel les infections pulmonaires se déclarent, alors l'utilisation généralisée de masques pour protéger les voies nasales, ainsi que toutes les stratégies thérapeutiques qui réduisent la charge virale dans le nez, telles que l'irrigation nasale ou les pulvérisations nasales antivirales, pourraient être bénéfiques»*, selon l'un des auteurs, le Dr Richard Boucher (université de Caroline du Nord, Chapel Hill) ³⁰.

Comment mettre les chances de son côté en été et hiver en cas de circulation virale importante

- Éviter de passer trop de temps dans des lieux clos mal aérés.
- Éviter les rassemblements de personnes en intérieur et extérieur.
- Porter un masque dans les lieux clos (magasins, taxis, bureaux...), et à l'extérieur en cas de promiscuité.
- Se laver régulièrement les mains.
- S'exposer (modérément) au soleil.
- Aérer largement les lieux de vie.
- Utiliser un humidificateur en hiver.
- La climatisation peut augmenter le risque de dissémination des virus si elle utilise peu l'air extérieur, donc envisager avec un technicien la pose de filtres et la possibilité de faire circuler l'air extérieur soit directement avec l'appareil, soit en ouvrant les fenêtres ou en ménageant des ouvertures. Si l'on doit se rendre dans un lieu climatisé (magasin...), y passer le moins de temps possible.
- Utiliser un purificateur d'air dans les pièces mal ventilées.

Ce qu'il faut avoir chez soi

En cas de pandémie, il est conseillé d'avoir chez soi une réserve de deux semaines de nourriture et des médicaments qui vous sont prescrits habituellement. Il faut y ajouter les médicaments en vente libre comme les analgésiques, les antidiarrhéiques, et des produits de santé tels des désinfectants et des antiseptiques, mais aussi des masques au cas où un membre de la famille serait malade.

De nombreux médecins recommandent d'acheter un oxymètre de pouls, un appareil non invasif qui mesure le taux d'oxygène dans le sang (plus

exactement le coefficient de saturation en oxygène de l'hémoglobine également appelé SpO2).

Les valeurs normales de SpO2 vont de 92 à 100%. Pour une personne en bonne santé, les valeurs de SpO2 se situent généralement entre 94 et 96%. Un taux inférieur à 90% lors d'une épidémie de covid-19 est un seuil d'alerte qui doit conduire à demander une assistance médicale, même si la personne n'éprouve pas de difficultés à respirer. Pour ces raisons, en cas d'infection avec ou sans symptômes marqués, la mesure régulière de ce coefficient par oxymètre est indispensable.

Les Centers for Disease Control (CDC) américains conseillent aussi d'avoir des compléments de vitamines chez soi, ne serait-ce que pour compenser des déficits potentiels. Vous pouvez vous référer au [chapitre 19](#) qui liste les compléments alimentaires pouvant présenter un intérêt.

Conservez également des copies ou une version électronique de vos ordonnances, examens, dossier médical.



Si votre santé métabolique n'est pas bonne et que vous êtes infecté(e) par la covid-19 (ou la grippe)

Les personnes les plus à risque, on l'a vu, sont celles âgées de 65 ans et plus et celles ayant une obésité abdominale, un diabète ou prédiabète, des facteurs de risque cardio-vasculaires comme l'hypertension. On trouve souvent chez elles une inflammation chronique accompagnée d'hyperglycémie et d'hyperinsulinémie, qui peuvent favoriser les complications de l'infection et notamment les caillots sanguins en ce qui concerne l'hyperinsulinémie, ainsi que des dommages oxydatifs et une baisse du SpO₂.

Pour éviter les complications, il peut être nécessaire dès les premiers symptômes, si vous appartenez à ces catégories, de chercher à augmenter au plus vite la sensibilité à l'insuline. Le jeûne n'étant pas indiqué en cas d'infection virale, un moyen sûr et efficace serait de réduire la part des glucides dans votre alimentation pour n'en consommer pas plus de 90 g par jour comme le préconise un article scientifique récent, ce qui revient à suivre un régime dit *low-carb* ou un régime cétogène ³¹. Un tel régime peut être contre-indiqué en cas de diabète (types 1 et 2), de prise de médicaments inhibiteurs des SGLT-2, ou d'insuffisance rénale; il faut donc en discuter préalablement avec son médecin traitant. Ce régime est déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement.

Les personnes en surpoids et/ou résistantes à l'insuline auraient intérêt à réduire leur consommation de glucides en cas de covid-19.

CHAPITRE 19

Le guide des substances naturelles à visée préventive ou curative

Ce guide exclusif est conçu pour indiquer le niveau de preuves de substances naturelles qui sont généralement préconisées contre les maladies infectieuses et leurs complications. Vous trouverez aussi les mises en garde.

LES NIVEAUX DE PREUVES SONT INDIQUÉS AINSI:

★★★★	Données probantes issues d'une revue systématique ou d'une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés (ECR).
★★★	Données probantes obtenues à partir d'au moins un ECR bien conçu (par exemple, grand ECR multisite).
★★	Données probantes obtenues à partir d'essais contrôlés bien conçus sans randomisation.
★	Données probantes provenant d'études cas-témoins ou d'études de cohorte bien conçues.
--	Non validé : données issues de rapports de cas ou d'études expérimentales.

La vitamine C (acide ascorbique)

	Prévention	Traitement
Rhume	★ <i>En cas d'activité physique intense</i> ★ ★ ★ ★	★ ★ ★ ★
Grippe	--	★ ★ <i>(dont pneumonies)</i>
Covid-19	--	--

Qu'est-ce que c'est?

La vitamine C nous protège des dégâts de l'oxygène, directement et indirectement en régénérant un autre antioxydant, la vitamine E. Elle est soluble dans l'eau.

Elle module l'activité du système immunitaire. Elle renforce la peau, les tissus et les os en stimulant la synthèse de collagène. Elle soutient l'activité du cerveau en l'aidant à fabriquer plusieurs messagers chimiques dont la noradrénaline. Elle favorise l'absorption du fer mais aide à se débarrasser des métaux toxiques comme le plomb. Elle intervient dans la synthèse de la carnitine, qui aide à brûler les graisses pour fournir de l'énergie. Elle joue un rôle dans le métabolisme du cholestérol et la synthèse des acides biliaires.

La vitamine C et le système immunitaire

La vitamine C agit à tous les stades de la réponse immunitaire ³². Elle stimule la production d'anticorps, augmente aussi la rapidité avec laquelle les lymphocytes T et les lymphocytes B se divisent. Cette vitesse de multiplication, qui est inhibée par de nombreux virus, comme celui de la grippe, est améliorée lorsqu'on prend des doses importantes de vitamine C.

La vitamine C augmente également la capacité des globules blancs neutrophiles à phagocyter les agents infectieux.

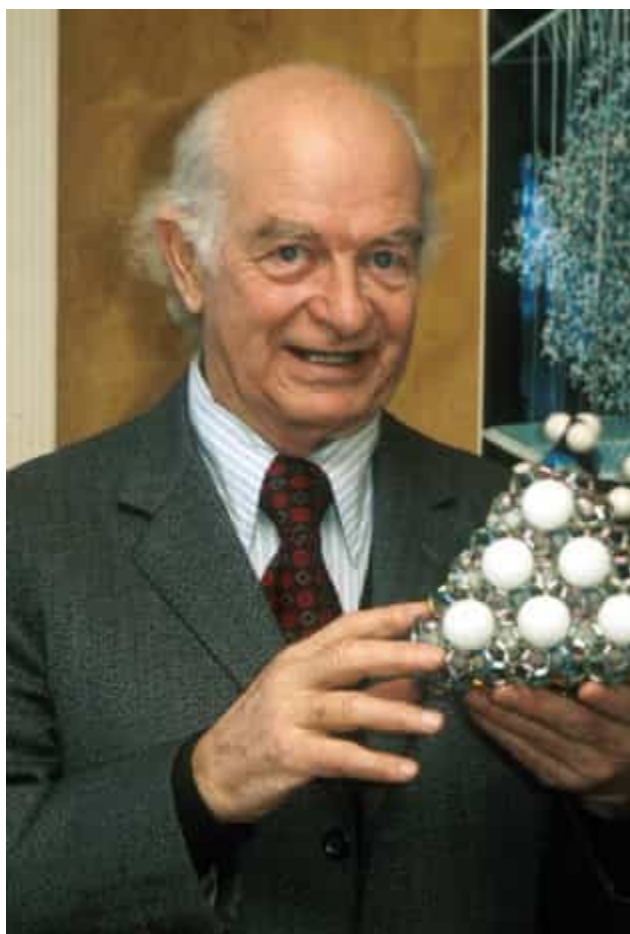
Un autre mécanisme d'action pourrait être lié aux qualités antioxydantes de l'acide ascorbique. Pour détruire les germes, les globules blancs les inondent de produits corrosifs: eau de Javel, eau oxygénée et radicaux libres. Mais ces mêmes produits corrosifs peuvent en retour détruire le globule blanc lui-même (c'est l'origine du pus)! Ces pertes cellulaires peuvent affaiblir la réponse immunitaire. La vitamine C protégerait les globules blancs de leurs propres produits corrosifs, ce qui leur permettrait de continuer à neutraliser d'autres germes.

De plus, en 2008, une étude japonaise a aussi montré que la vitamine C possède un effet antiviral direct ³³. Les chercheurs pensent qu'elle freine la multiplication des virus dans les cellules infectées. Elle intervient aussi dans la production de la réponse immunitaire antivirale au cours de la phase précoce de l'infection, en stimulant les cellules natural killer NK et les lymphocytes T cytotoxiques ³⁴.

Ces travaux ont pour la plupart été réalisés sur des cultures cellulaires ou sur des animaux de laboratoire. Mais qu'en est-il en situation réelle, à commencer par le rhume?

A-t-on moins de rhumes lorsqu'on prend de la vitamine C?

Après la parution en 1970 du livre *La Vitamine C contre le rhume*, du double Prix Nobel Linus Pauling (lire encadré), l'idée s'est peu à peu imposée dans l'esprit du public que l'on a tout intérêt à prendre un peu plus de vitamine C en hiver pour prévenir le rhume. Mais depuis, de nombreuses autres études ont été conduites, sur un plus grand nombre de personnes et avec des résultats mitigés, qu'il faut donc regarder de près.



© Tous droits réservés

Linus Pauling et la vitamine C

Le 17 novembre 1970 paraît en librairie un livre-choc de l'Américain Linus Pauling. Il défend le principe que des suppléments de vitamine C diminuent le risque d'attraper un rhume et qu'ils réduisent aussi sa durée et sa sévérité. L'auteur est alors considéré, comme son ami Albert Einstein, comme l'un des plus grands savants du XX^e siècle. En 1931, à l'âge de 30 ans, il a révolutionné la chimie en proposant une théorie de la liaison entre atomes sur laquelle est toujours fondée la chimie moderne. Il a découvert en 1951 la structure du collagène, la protéine qui soutient les os, les dents, le derme, les vaisseaux sanguins. Pour cela, il a reçu le prix Nobel de chimie en 1954, puis en 1963 le prix Nobel de la paix pour avoir obtenu l'arrêt des essais nucléaires

dans l'atmosphère; ce qui fait de lui, encore à ce jour, le seul homme à avoir reçu deux Nobel à titre individuel. Dans son livre sur la vitamine C et le rhume, Pauling rapporte les résultats d'études dont le public n'avait jamais entendu parler. Prises collectivement, elles plaident en faveur d'une consommation élevée de vitamine C pour se protéger du rhume. Le livre connaît aussitôt un immense succès, mais il suscite une controverse aussi considérable, les médecins américains reprochant à l'auteur de n'être qu'un simple biochimiste, fût-il Prix Nobel. Dans sa dernière interview, celle que j'ai réalisée chez lui en 1994 quelques mois avant sa disparition à l'âge de 94 ans, Linus Pauling défendait encore l'intérêt préventif de la vitamine C dont il prenait jusqu'à 10 à 15 g par jour.

Les chercheurs du groupe indépendant Cochrane ont répertorié en 2013 l'ensemble des études d'intervention sur la supplémentation en vitamine C dans le traitement et la prévention du rhume publiées depuis 1966. Ils ont exclu les études ayant utilisé des doses inférieures à 200 mg par jour et ont ainsi pu réunir 72 études menées en double aveugle avec placebo, une méthodologie scientifique qui permet de produire des résultats fiables ³⁵.

Globalement, la supplémentation a réduit de 3% le risque de contracter un rhume, ce qui n'est pas significatif. Néanmoins dans 5 études qui se sont concentrées sur des sportifs de bon niveau (marathoniens, skieurs, soldats), **la supplémentation a réduit le risque de 52%**, une différence importante. Les chercheurs estiment que cette différence est liée au fait que la vitamine C aide à lutter contre les stress physique et psychologique.

Que penser de ces résultats? Qu'il est peu probable que l'on puisse prévenir le rhume en prenant des suppléments de vitamine C, sauf si on pratique une activité physique soutenue.

La vitamine C diminue-t-elle les symptômes du rhume?

En 1999, le Dr Harri Hemilä a analysé 21 études contre placebo qui utilisaient de la vitamine C à la dose de 1 g/j et plus dans l'espoir de guérir plus rapidement les personnes enrhumées. Dans l'ensemble, la vitamine C administrée très tôt, c'est-à-dire dans les premières 24 heures, permet de réduire à la fois les symptômes et la durée de la maladie de 23% ³⁶.

Une autre analyse publiée en 2004, qui englobait des doses plus faibles (à partir de 200 mg/j) a conclu que la vitamine C permet globalement de réduire la durée des symptômes de 8% pour les adultes et de 14% pour les enfants lorsqu'elle est prise avant l'apparition des symptômes. Mais lorsque la vitamine C est prise après l'apparition du rhume, on ne trouve pas de différence. Cependant dans une grande étude au cours de laquelle on a donné aux volontaires 8 g de vitamine C le premier jour du rhume, la durée du rhume a été réduite de manière significative chez les participants ³⁷.

La vitamine C prévient le rhume chez les sportifs.

Selon la méta-analyse Cochrane de 2013, la supplémentation a réduit la durée des symptômes de 8% en moyenne chez les adultes et de 14% chez les enfants. Chez les enfants, une supplémentation à hauteur de 1 à 2 g par jour a diminué la durée des symptômes de 18%. **Les chercheurs constatent aussi qu'une supplémentation chronique, et pas uniquement en cas de rhume, réduit également l'intensité des symptômes.**

Les auteurs de cet article déclarent: *«Compte tenu du bénéfice de la supplémentation en vitamine C sur la durée et l'intensité des symptômes du rhume, du faible coût et d'une grande sécurité, il semble judicieux de tester l'effet d'une supplémentation en cas de rhume car le bénéfice peut varier grandement selon les individus.»* En 2019, une étude similaire, mais concentrée sur les enfants, a analysé les données de 8 essais cliniques randomisés concernant 3 135 enfants âgés de 3 mois à 18 ans. Ses résultats indiquent que la vitamine C pourrait réduire la durée d'un rhume de 1,6 jour en moyenne. Ce sont les enfants de moins de 6 ans qui ont, toujours selon cette étude, le plus de bénéfices à prendre des suppléments de vitamine C (associés à de l'échinacée) pour prévenir les infections respiratoires. En

revanche, l'étude ne rapporte aucun effet préventif de la vitamine C sur le rhume ³⁸.

En 2018, une autre méta-analyse conduite sur des études d'intervention contre placebo suggère qu'en combinant des doses quotidiennes de vitamine C (avant la survenue d'un rhume) à des doses supplémentaires dès le début d'un rhume, on pourrait réduire la durée de la maladie d'environ une demi-journée, diminuer le temps de confinement d'environ 10 heures et soulager les symptômes du rhume, notamment les douleurs thoraciques, la fièvre et les frissons. Les chercheurs en concluent que «la vitamine C est thérapeutique dans une certaine mesure» ³⁹.

La piste de la glycémie

Il y a peut-être une explication aux résultats contradictoires de ces études. Dans les années 1990, le Dr John Ely de l'université de Washington a rapporté que les cellules pompent d'autant plus de vitamine C que le taux de glucose est bas. En présence d'une glycémie élevée, ce transport de la vitamine C serait perturbé. Selon John Ely, les personnes qui suivent un régime de type occidental, avec des aliments raffinés et sucrés ont généralement des glycémies élevées. Chez elles, les suppléments de vitamine C auraient peu d'effets ⁴⁰. Cette hypothèse n'a pas été vérifiée à ce jour.

Peut-on prévenir ou combattre la grippe et la covid-19 en prenant de la vitamine C?

Dans un livre paru en 1987, Linus Pauling soutenait le principe d'utiliser la vitamine C en prévention en cas de pandémies de grippe ⁴¹, comme l'avait rapporté Klenner ⁴². Mais s'il existe de nombreuses études sur la vitamine C et le rhume, il y en a peu sur la grippe. Expérimentalement, la vitamine C soutient l'immunité innée en favorisant la production d'interferon-

alpha/bêta au cours des premiers stades de l'infection virale ⁴³. De plus, les déficits en vitamine C conduisent à des atteintes pulmonaires ⁴⁴.

Dans une étude assez ancienne, des chercheurs ont donné 300 mg de vitamine C par jour à 114 patients malades, 112 autres malades n'ayant rien reçu. Résultats: les patients ayant pris de la vitamine C ont eu moins d'infections respiratoires que ceux du groupe contrôle et ils ont passé moins de temps à l'hôpital ⁴⁵.

Une expérience intéressante a été publiée en 1999. Elle a été conduite par deux médecins de l'Utah, Clay Gorton et Kelly Jarvis, sur 715 étudiants âgés de 18 à 32 ans ⁴⁶. Par rapport aux étudiants qui, lors d'une infection (rhume ou grippe), ont simplement reçu des antalgiques et des médicaments décongestionnants, les 252 qui ont reçu de la vitamine C ont vu leurs symptômes diminuer de 85%. Ces résultats sont à prendre au conditionnel, dans la mesure où il n'y a pas eu de groupe «placebo» comme dans les études d'intervention classiques. Mais c'est la manière dont la vitamine C a été administrée qui retient l'attention et explique peut-être les résultats positifs. À la différence de la plupart des études dans lesquelles on a donné une seule dose de vitamine C par jour, Gorton et Jarvis ont eu l'idée de la fractionner. La vitamine C a en effet été donnée à raison d'un gramme toutes les heures pendant six heures le premier jour des symptômes, puis un gramme trois fois par jour les jours suivants.

Les effets des suppléments par voie orale doivent être confirmés, mais dans la mesure où la vitamine C est peu coûteuse, **on pourrait l'essayer en prévention et en traitement des infections respiratoires**, surtout chez les enfants, si on est soumis à du stress ou si on est sportif, et bien sûr si on a un risque de déficit (tabagisme, faible consommation de fruits et légumes).

Les auteurs de la méta-analyse de 2018 recommandent en période d'épidémie de rhume de prendre une «petite» dose quotidienne de vitamine C (pas plus de 1 g/j) pour renforcer l'immunité, et une plus forte dose pendant le rhume soit 3 à 4 g par jour «pour recouvrer la santé». Un

protocole proche pourrait être essayé contre les autres infections respiratoires. Dans tous les cas, le conseil d'un professionnel de santé est souhaitable.

La vitamine C peut-elle aider à soigner les pneumonies?

La vitamine C pourrait être bénéfique en prévention des pneumonies ⁴⁷ et pour améliorer les malades ⁴⁸.

Par exemple, lorsque des chercheurs britanniques ont donné à 57 personnes âgées, hospitalisées pour pneumonie ou bronchite d'origine infectieuse, soit une faible dose de vitamine C (200 mg par jour) soit un placebo, le groupe qui a pris la vitamine C s'est infiniment mieux comporté, du point de vue des symptômes, que le groupe placebo. Il y a eu 5 décès parmi les malades qui avaient reçu le placebo, mais un seul parmi ceux qui avaient reçu la vitamine C ⁴⁹.

Chez d'autres patients atteints de pneumonie, les patients qui ont reçu une dose faible vitamine C (250 à 800 mg/j) ont passé 19% de temps en moins à l'hôpital que ceux qui n'en ont pas reçu. Des doses plus élevées (500 à 1 600 mg/j) ont permis de réduire la durée d'hospitalisation de 36% ⁵⁰. La vitamine C a permis de normaliser les images de radiographie pulmonaire, la température corporelle et le taux de sédimentation des globules rouges ⁵¹.

Les cas les plus graves de pneumonie représentent une cause majeure de mortalité chez les patients admis en unité de soins intensifs, puisque le taux de mortalité est alors de l'ordre de 30 à 50%.

La principale cause de décès, en cas d'infection par le nouveau coronavirus SARS-CoV-2, mais aussi par le virus de la grippe, est une réaction inflammatoire massive appelée «tempête de cytokines» qui prend son origine dans les poumons et peut conduire à un syndrome clinique gravissime avec défaillance de plusieurs organes, puis à la mort (voir [page](#)

292). Plusieurs médicaments sont utilisés pour enrayer les tempêtes de cytokines, notamment corticoïdes et anti-inflammatoires. Les perfusions de vitamine C pourraient compléter ces traitements.

La vitamine C diminue l'expression de médiateurs pro-inflammatoires, qui sont responsables des complications graves des infections. En cas de tempête de cytokines ou de septicémie, des neutrophiles (globules blancs) s'accumulent dans les poumons, détruisant les capillaires alvéolaires. La vitamine C peut prévenir efficacement ce processus et limiter les lésions pulmonaires. De plus, la vitamine C peut aider à éliminer le liquide alvéolaire et préserver la fonction barrière des poumons.

Les tempêtes de cytokines s'accompagnent d'un niveau élevé de stress oxydant, avec la présence massive de peroxyde d'hydrogène, d'anion superoxyde et d'oxyde nitrique, des particules réactives qui sont prises en charge et neutralisées par la vitamine C. Elle peut aussi diminuer le stress oxydant provoqué par l'administration d'antibiotiques (réaction de Jarisch-Herxheimer).

Des médecins chinois de l'hôpital Zhongnan de Wuhan testent depuis le 14 février 2020 l'administration de vitamine C par voie intraveineuse chez les patients sévèrement malades (pneumonie et fibrose) après avoir été infectés par le virus SARS-CoV-2 responsable de la maladie covid-19. Les patients reçoivent des perfusions quotidiennes de 2 fois 12 g par jour pendant 7 jours, ce qui est une dose assez élevée. Les perfusions de vitamine C à haute dose (10 à 20 g/j administrés sur une période de 8 à 10 h) auraient déjà été utilisées en Chine pour traiter 50 patients covid-19 dans un état modéré à sévère ⁵². Cet essai s'inspire d'études au cours desquelles de la vitamine C (6 g) a été administrée par voie intraveineuse, associée ou non à de la vitamine B1 (thiamine) et de l'hydrocortisone ⁵³.

Ce protocole s'appelle HAT (hydrocortisone, acide ascorbique et thiamine). La vitamine C et les corticostéroïdes pourraient agir de concert. La vitamine C peut restaurer la fonction des récepteurs des glucocorticoïdes, et les corticostéroïdes augmentent l'absorption cellulaire de la vitamine C.

Les corticostéroïdes ont l'inconvénient d'abaisser l'immunité; c'est une préoccupation dans les premiers stades d'une infection virale, mais pour les patients admis en soins intensifs, le danger vient surtout de la réaction inflammatoire disproportionnée de l'organisme; or les corticostéroïdes diminuent les niveaux de cytokines inflammatoires. Les études récentes montrent qu'ils réduisent de manière significative la mortalité des patients atteints de pneumonie sévère.

La thiamine est essentielle au métabolisme du glucose et à la production d'énergie. Or la plupart des patients admis pour pneumonie sévère ou victimes de septicémie sont carencés en thiamine; cette carence est associée à un risque accru de décès.

Mais, malgré ses promesses, trois essais cliniques n'ont pas trouvé que le protocole HAT est supérieur à l'hydrocortisone seule ou aux soins habituels [54](#), [55](#), [56](#).

Sur la base de ces 3 essais randomisés et contrôlés, on peut conclure que les perfusions de vitamine C n'ont pas d'intérêt dans le traitement du choc septique, et que leur potentiel thérapeutique pour traiter les patients sévèrement atteints apparaît faible (en attendant les résultats d'études en cours), même si des cas isolés d'amélioration ont été rapportés avec la vitamine C par voie intraveineuse.



Où la trouver?

Dans les fruits et légumes, notamment: kiwi, poivron, fraise, cassis, baie d'églantine, persil, citron (jaune), chou-rave, cresson, chou rouge, brocoli et crucifères, orange, groseille, pamplemousse, chou-fleur, framboise, ananas... Il y a aussi de la vitamine C dans les abats.

Besoins

Ils varient selon les pays et les agences sanitaires de 80 à 120 mg/j.

Suppléments

On trouve de la vitamine C naturelle ou de synthèse. Les fabricants poussent aussi des formes sophistiquées.

La vitamine C de synthèse est aussi biodisponible que la vitamine C naturelle et elle est moins chère. La vitamine C acérola naturelle dite «1 000 mg» apporte en réalité l'équivalent de 100 mg de vitamine C.

Les formes plus récentes, poussées par le marketing (Ester-C, vitamine C liposomale) sont 2 à 3 fois plus chères mais n'ont pas démontré plus d'efficacité. La vitamine C par voie orale ne permet pas d'atteindre les taux plasmatiques obtenus par voie intraveineuse, contrairement à ce que prétendent les vendeurs et promoteurs de la vitamine C dite liposomale.

Pour optimiser l'utilisation de la vitamine C, mieux vaut répartir les doses sur la journée, avec des prises maximales de 500 mg en une fois. C'est le seul moyen d'obtenir des taux stables de vitamine C dans le plasma tout au long de la journée.

La vitamine C en perfusion

En cas de complications de type pneumonie, un médecin pourrait être amené à prescrire des perfusions de vitamine C.

L'administration de vitamine C devrait probablement être de 6 g par jour (1,5 g toutes les 6 heures). Dans le protocole HAT, les doses de thiamine sont généralement de l'ordre de 200 mg toutes les 12 heures, et celles d'hydrocortisone de 50 mg toutes les 6 heures.

La vitamine C est utilisée en intraveineuse depuis plus de 80 ans, et sa sécurité est bien établie même à des doses énormes. Par exemple, aucune des études récentes n'a signalé d'événement indésirable, malgré l'utilisation de doses massives (1,6 g par kilo de poids en 24 heures) ⁵⁷.

Précautions

Il existe des effets indésirables à la dose de plus d'un gramme par jour (diarrhée) et des contre-indications à 2 g/j, notamment lorsqu'on a un risque de calcul rénal à base d'oxalate. En effet, la vitamine C peut être métabolisée en acide oxalique, ce qui peut conduire à la formation de calculs rénaux de type oxalate de calcium. Ce risque est limité si la vitamine C est prise pendant quelques jours seulement, y compris par voie

intraveineuse: dans une étude de 2017, qui associait de la vitamine C (1,5 g/6 heures) à de la thiamine et de l'hydrocortisone, l'administration de vitamine C était associée à une amélioration de la fonction rénale (le taux de dialyse a été significativement réduit de 33% à 10%) ⁵⁸.

La vitamine C peut devenir pro-oxydante en présence de fer libre. L'une des caractéristiques de l'infection covid-19 semble être de provoquer la libération de fer dans les poumons, il est donc prudent, en attendant d'en savoir plus, de ne pas administrer des doses massives.

La vitamine D (cholécalférol, ergocalciférol, clacifédiol, calcitriol)

	Prévention	Traitement
Rhume	★ ★ ★ ★	★
Grippe	★ ★ ★ ★	★
Covid-19	★	★ ★

Qu'est-ce que c'est?

La vitamine D est une substance indispensable à la santé, soluble dans les graisses. Elle intervient dans la régulation du métabolisme du calcium, aide les os à rester solides et rigides. Elle module l'immunité et plusieurs études suggèrent qu'elle pourrait prévenir les maladies auto-immunes. Elle régule la pression artérielle. Elle possède un pouvoir anti-infectieux, anticancer et anti-inflammatoire.

La vitamine D et le système immunitaire

La vitamine D est considérée par beaucoup comme une arme de premier plan contre les infections respiratoires. En réalité, la protection en condition

réelle semble modeste; **il ne faut pas en manquer, mais il ne faut pas en attendre des miracles.**

La vitamine D a des effets marqués sur l'immunité innée ⁵⁹. Comme on l'a vu, l'immunité innée est la première ligne de défense contre les agresseurs que sont les bactéries, les champignons et les virus. Le corps se défend contre ces agents infectieux en fabriquant entre autres une famille de substances antibiotiques appelées AMP (peptides antimicrobiens, en anglais *antimicrobial peptides*). Plus il y a de vitamine D dans votre corps, plus il fabrique de ces **antibiotiques naturels** (lire encadré).

Vitamine D et AMP

Lors d'une attaque virale, les cellules du corps transforment activement la vitamine D circulante en vitamine D active. C'est la vitamine D active qui va déclencher la production d'AMP, nos antibiotiques naturels. Encore faut-il bien sûr qu'il y ait assez de vitamine D circulante, ce qui est rarement le cas en hiver.

Pour atteindre les muqueuses, les virus doivent pénétrer la barrière mucosale. C'est là que les AMP les attendent. Les AMP utilisent plusieurs mécanismes pour vaincre les virus. Certains AMP s'attaquent à leurs membranes, leur infligeant des dégâts irréparables. D'autres se lient à des protéines pour les empêcher de coloniser les cellules du corps. D'autres encore constituent des deuxièmes lignes de défense si les premières lignes ont été dépassées. Les AMP servent aussi de signaux d'alerte pour attirer les globules blancs chargés de détruire et digérer les virus.

La vitamine D intervient aussi dans l'immunité adaptative en modifiant la fonction et la morphologie de cellules (dites dendritiques) qui sont, avec d'autres, responsables de la mise en œuvre de la réponse immunitaire

puisqu'elles présentent les antigènes aux lymphocytes B et T et sont capables de moduler leur activité.

La vitamine D a un autre bénéfice: elle diminue les effets indésirables des défenses naturelles. En effet, face à une agression, les cellules du système immunitaire fabriquent des médiateurs inflammatoires qui servent généralement à recruter d'autres globules blancs sur le site de l'infection. Mais il arrive que cette réponse inflammatoire fasse plus de mal que de bien, notamment dans les poumons. De fait, on l'a vu. **certains chercheurs pensent que les personnes qui meurent d'une grippe ou d'une infection à coronavirus sont plus souvent victimes de la réaction inflammatoire excessive de leur système immunitaire que du virus lui-même!** C'est probablement ce qui s'est passé lors de la grippe de 1918, qui a fait de nombreuses victimes chez les jeunes. La vitamine D a cette capacité d'empêcher le corps de produire des substances dangereusement inflammatoires lors d'une agression virale. On peut donc penser que la vitamine D aide le corps à détruire les virus tout en prévenant les débordements néfastes du système immunitaire.

La vitamine D peut-elle diminuer le risque d'infections respiratoires virales?

Les premières preuves que la vitamine D agit sur l'immunité sont venues du constat que des patients tuberculeux étaient améliorés après avoir pris de l'huile de foie de morue. Par ailleurs, une série d'études menées dans les années 1930 a montré que l'huile de foie de morue, riche en vitamine D, peut réduire de moitié les infections virales chez les adultes prenant une dose quotidienne sur 4 mois.

De plus, lorsqu'on vaccine des volontaires contre la grippe, leur réponse immunitaire est meilleure en été qu'en hiver. On sait aussi que l'exposition aux ultraviolets (U.V.), qu'ils viennent du soleil ou d'une lampe, réduit l'incidence des infections respiratoires virales, comme le fait l'huile de foie de morue (riche en vitamine D).

Plusieurs études d'intervention ont été conduites pour savoir si des suppléments de vitamine D préviennent les infections respiratoires aiguës. Leurs résultats ont été réunis et analysés dans une série d'articles appelés «revues» ou «méta-analyses».

Une revue et méta-analyse de 2013 a inclus 11 essais randomisés contre placebo portant sur 5 660 personnes avec un âge moyen de 16 ans (6 mois à 75 ans). Résultats: **la supplémentation en vitamine D a diminué significativement (de 36% en moyenne) le risque d'infections des voies respiratoires.** Cette analyse a montré que l'effet protecteur de la vitamine D était plus important dans les études utilisant des doses uniques quotidiennes (300 à 2 000 UI/jour) par rapport à des doses importantes administrées de manière plus espacée (100 000 ou 200 000 UI par mois ou tous les 3 mois) ⁶⁰.

Cinq essais cliniques ont été inclus dans un autre article de 2012. Il y a eu moins d'épisodes infectieux (42%) dans les groupes supplémentés en vitamine D que dans les groupes de contrôle ⁶¹.

La méta-analyse la plus récente a été publiée en 2017. Elle a repris les résultats d'essais randomisés impliquant environ 11 000 volontaires dont environ la moitié d'enfants. Résultats: la supplémentation en vitamine D a réduit le risque de contracter au moins une infection aiguë des voies respiratoires (allant du rhume à la pneumonie en passant par la grippe) ⁶². Lorsqu'on regarde les résultats dans le détail, on voit qu'une supplémentation quotidienne ou hebdomadaire est plus efficace qu'une supplémentation isolée à dose élevée. Parmi les personnes recevant des suppléments quotidiens ou hebdomadaires de vitamine D, les effets protecteurs étaient logiquement plus marqués chez celles qui avaient une carence profonde en vitamine D au départ (moins de 25 nmol/L): leur risque de contracter une infection respiratoire aiguë était réduit de moitié. Malgré tout, les volontaires ayant des taux de vitamine D sanguins plus élevés ont également bénéficié de cette protection, même si elle était limitée (risque relatif réduit de 10%). Au total, la protection offerte par les suppléments est de l'ordre de 12%.

Il faut souligner que dans cette étude, le niveau de supplémentation le plus efficace pour élever les taux sériques au-dessus de 25 nmol/L se situait autour de 20 µg (800 UI) par jour. Aucun avantage supplémentaire n'a été démontré avec des niveaux de supplémentation plus élevés. Les auteurs de l'étude estiment que pour 33 personnes prenant des suppléments de vitamine D, une est protégée contre une infection respiratoire aiguë. C'est, disent-ils, mieux que ce que fait le vaccin contre la grippe (1 personne sur 40 protégée). Ils font le calcul que pour une population de 65 millions de personnes (à peu de choses près les populations du Royaume-Uni et de la France) dont 70% connaissent au moins une infection respiratoire par an, la prise quotidienne ou hebdomadaire de suppléments de vitamine D aurait pour conséquence directe 3,25 millions de personnes en moins touchées par un épisode infectieux.

Cette étude est citée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans un commentaire publié en juin 2017 qui s'intéresse à l'intérêt potentiel des suppléments de vitamine D pour prévenir les infections respiratoires aiguës à l'échelle d'une population ⁶³. Le rapport note que *«trois des analyses ont montré de façon constante un bénéfice de la supplémentation en vitamine D pour prévenir les infections des voies respiratoires, principalement chez les enfants de moins de 16 ans»*.

La vitamine D paraît donc capable d'améliorer modestement la protection contre une variété d'agents infectieux notamment chez les enfants. **Cependant, s'il n'y a pas de déficit en vitamine D, il est peu probable que les suppléments soient utiles.**

Pour être efficace, reconnaît le commentaire de l'OMS, la prise d'un supplément de vitamine D devrait être continue, avant que l'infection respiratoire démarre. Mais les essais cliniques n'ont pas duré suffisamment longtemps pour savoir si les suppléments sont toujours efficaces une fois que le statut en vitamine D est corrigé ou optimal.

La vitamine D peut-elle aider à se protéger de la covid-19?

Outre ses effets sur l'immunité, la vitamine D diminue l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2, qui sert de point d'entrée au virus SARS-CoV-2 ⁶⁴. Donc plusieurs chercheurs pensent qu'elle peut avoir un rôle à jouer dans la prévention de la maladie et de ses complications. Cette idée s'appuie sur un petit nombre d'arguments épidémiologiques.

L'hiver, les taux de vitamine D de la population chinoise sont faibles, en particulier après 50 ans et cela pourrait expliquer, au moins en partie, la forte mortalité observée dans ce pays au début de l'infection, en janvier 2020. Les valeurs sanguines de vitamine D sont basses également en Lombardie, autre région durement touchée en 2020: elles seraient de 20 ng/mL pour les hommes et 23 ng/mL pour les femmes.

L'analyse des données portant sur la concentration sérique de vitamine D en Europe a montré que 13% des personnes ont des taux inférieurs à 12 ng/mL en moyenne dans l'année, et plus de 40% des concentrations inférieures à 20 ng/mL.

Ces taux sont encore plus bas chez les personnes atteintes de maladies chroniques, qui sont aussi les plus vulnérables au SARS-CoV-2. Par exemple, une étude menée à Trieste, en Italie, a rapporté que les patients âgés de 67 ans en moyenne qui ont eu un infarctus du myocarde avaient des concentrations sériques moyennes de vitamine D en hiver de l'ordre de 11 ng/mL. Des taux bas sont également retrouvés chez des diabétiques chinois.

Plusieurs études ont rapporté des taux de vitamine D bas chez les patients infectés par le nouveau coronavirus ⁶⁵. Une étude portant sur 20 pays européens a révélé que dans la covid-19, le statut en vitamine D était lié au risque de mortalité ⁶⁶. Des taux sériques inférieurs à 30 ng/mL ont été associés à une augmentation de la mortalité par covid-19 en Indonésie et en Inde, dans des rapports préliminaires ⁶⁷.

Cependant, une étude britannique préliminaire n'a pas trouvé que les personnes infectées par le coronavirus avaient un statut en vitamine D moins bon que celles qui ne l'avaient pas été ⁶⁸. Mais dans cette étude, le statut en vitamine D des participants avait été établi plusieurs années plus tôt. Du fait de leur nature même, ces études d'observation, positives ou négatives, permettent d'avancer des hypothèses, mais pas de dire si en prenant de la vitamine D on a moins de risques de tomber malade.

On ignore donc si un bon statut en vitamine D peut protéger de l'infection par le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 mais on peut formuler l'hypothèse que **si on manque de vitamine D, on pourrait être plus susceptible à une infection, voire à des complications**. Cependant, rien ne permet, au moment où ce livre est écrit, de dire qu'une personne qui n'a pas de déficit en vitamine D sera protégée en prenant des doses élevées.

La vitamine D peut-elle aider à combattre l'infection covid-19?

Un essai clinique espagnol de petite taille, mais un essai clinique tout de même, a été publié le 29 août 2020. C'est le premier essai randomisé contre placebo faisant appel à des suppléments de vitamine D.

Les auteurs de cette étude ont réparti au hasard, le jour de leur hospitalisation, 76 personnes infectées par le virus SARS-CoV-2 en deux groupes. Dans le groupe actif, 50 patients ont pris du calcifédiol (ou calcédiol), la forme de vitamine D3 hydroxylée que l'on trouve dans le sang. Dans le groupe contrôle ou témoin, 26 patients prenaient un placebo.

Les doses de calcifédiol étaient de 0,532 mg le premier jour, puis 0,266 mg les troisième et septième jours, puis hebdomadaires jusqu'à la sortie ou l'admission en unité de soins intensifs.

Résultats: 13 des 26 patients (50%) du groupe témoin ont été admis en soins intensifs et deux sont décédés. Dans le groupe vitamine D, un seul sur 50 (2%) a été admis en soins intensifs et aucun n'est décédé. Ces résultats sont significatifs; cela signifie que les chances qu'ils soient dus au hasard sont très faibles.

Ces résultats très positifs doivent être pris avec prudence. D'abord, le nombre de participants était faible. Ensuite, le statut en vitamine D des patients n'a pas été mesuré à leur arrivée à l'hôpital. On ignore donc si la supplémentation est efficace même si on ne manque pas de vitamine D, ou si elle n'a eu d'effet que parce qu'elle corrigeait des déficits.

Par ailleurs, si le groupe vitamine D et le groupe témoin étaient globalement similaires en termes d'âge, sexe, comorbidité (maladies pulmonaires, cardio-vasculaires et rénales, diabète de type 2 et immuno-suppression) et biomarqueurs cliniques de gravité de la maladie, il y avait comparativement plus du double de personnes hypertendues dans le groupe témoin. Et d'autres facteurs de biais n'ont pas été mesurés, comme l'obésité, ou le statut socio-économique. De plus, tous les patients ayant reçu un autre traitement (hydroxychloroquine et azithromycine), on ne sait pas si la vitamine D seule aurait donné le même résultat.

Enfin, la forme de vitamine D donnée est très particulière. Il ne s'agit pas de la vitamine D3 que l'on trouve spontanément dans le commerce, mais d'une forme appelée 25(OH)D3, prescrite notamment dans les carences et les maladies osseuses graves (ostéomalacie, rachitisme). On la trouve en France sous la marque Dedrogyl. Elle est environ 3 fois plus active que la D3 classique parce que celle-ci, après absorption doit être transformée dans le foie en 25(OH)D3 ⁶⁹. Alors que lorsqu'on donne directement cette dernière forme, le passage par le foie est inutile. Autres avantages: l'absorption intestinale du calcifédiol est meilleure et les taux sanguins plus stables après supplémentation intermittente (ceci s'explique par le fait que la demi-vie du calcifédiol est longue: 2 à 3 semaines).

La vitamine D dans les tempêtes de cytokines

On a vu que la plupart des décès lors d'une pandémie virale sont dus à des complications des voies respiratoires inférieures, liées à une tempête de cytokines, et à la défaillance d'autres organes qui en résulte. Lors de la pandémie de grippe de 1918-1919 aux États-Unis, les populations vivant dans le sud-ouest ont connu un taux de létalité plus faible que celles du nord-est, ce qui pourrait s'expliquer par des taux plus élevés de vitamine D.

Une étude conduite en Chine (hors pandémie) a montré que les personnes âgées ayant développé une pneumonie avaient un taux de vitamine D plus bas que celles qui ont été épargnées.

Expérimentalement, la vitamine D diminue de manière convaincante le niveau de certaines cytokines. Dans la dengue, la vitamine D fait baisser les niveaux de TNF-a et IL10 et d'autres cytokines, et cela s'accompagne d'une progression plus faible de la fièvre ⁷⁰.

Mais prises collectivement, les études dans lesquelles on a donné à des patients des suppléments de vitamine D **n'ont pas montré que ces suppléments font baisser significativement le niveau des cytokines ou de l'inflammation** ^{71, 72}. La vitamine D pourrait même avoir des effets ambivalents, imprévisibles, car des études ont trouvé qu'elle stimulait une cytokine pro-inflammatoire majeure ^{73, 74}.

Certains chercheurs pensent que pour observer un effet, il est nécessaire de parvenir à **des taux sériques de vitamine D supérieurs ou égaux à 80 nmol/L**. D'autres, au contraire, mettent en garde contre des taux élevés.

La vitamine D pourrait se révéler plus efficace chez les personnes âgées que chez les jeunes pour faire baisser l'IL6 et l'inflammation. Les hommes semblent davantage répondre à une supplémentation; les femmes, qui ont des taux de cytokines en circulation généralement plus élevés que les hommes pourraient avoir besoin d'atteindre des taux sériques de vitamine D plus importants. Enfin, une supplémentation de courte durée pourrait être plus bénéfique qu'une supplémentation au long cours ⁷⁵.

Mais il s'agit là d'hypothèses qui ne peuvent être levées que par des études de bonne qualité.

Où la trouver?

Peu d'aliments renferment de la vitamine D. C'est le cas des poissons gras comme le saumon, le maquereau, le hareng, qui apportent 400 à 800 UI

pour 100 g. Les coquillages peuvent apporter 200 à 300 UI, des sardines en boîte autour de 100 UI.

Aux beaux jours, à partir de mars-avril, il faudrait s'exposer au soleil à la mi-journée, visage et mains protégés (écran solaire, chapeau et/ou gants), pendant 15 à 20 minutes sans aller jusqu'à la rougeur. Cela permet de constituer des réserves pour l'automne (qui seront épuisées vers novembre).

Si on vit au-dessus du 30^e parallèle (le sud de l'Espagne) et plus encore au-dessus du 42^e parallèle (les Pyrénées), le rayonnement U.V. ne permet plus de synthétiser assez de vitamine D et **un supplément de vitamine D paraît indispensable**. On peut cependant vérifier son statut par une simple analyse de sang à la fin de l'automne. Malgré tout, même si on synthétise peu ou pas de vitamine D en hiver en s'exposant au soleil, il faut continuer de s'exposer à la saison froide pour bénéficier des effets des ultraviolets sur l'immunité innée, autres que ceux liés à la vitamine D.

Besoins

Dans le sérum, on mesure la vitamine D sous la forme de 25(OH)D3. On utilise pour cela des nanogrammes par millilitres (ng/mL) ou des nanomoles par litre (nmol/L). On passe des ng/mL aux nmol/L en multipliant les premiers par 2,5.

Par exemple: $30 \text{ ng/mL} = 75 \text{ nmol/L}$

Le minimum, si l'on raisonne à partir du niveau de 25-hydroxyvitamine D dans le sérum, est de 20 ng/mL ou (50 nmol/L). C'est le seuil retenu par l'Académie nationale de médecine des États-Unis en 2011, mais aussi par l'Agence européenne des aliments (Efsa).

L'Endocrine Society qui réunit les endocrinologues américains estime qu'on est en déficit en deçà de 20 ng/mL, mais qu'il faut au moins 30 ng/mL (ou 75 nmol/L) de vitamine D dans le sang pour parler de niveau suffisant.

Certains spécialistes estiment qu'en période épidémique, il faudrait prendre suffisamment de vitamine D pour maintenir son taux entre 50 et 70 ng/mL. Le Pr Michael Holick, spécialiste mondial de la vitamine D conseille de viser en permanence 40 à 60 ng/mL (100 à 150 nmol/L) ⁷⁶. Mais cet avis est plutôt isolé.

On ne synthétise pas ou très peu de vitamine D en hiver à nos latitudes (France, Belgique, Suisse, Canada).

Ceci explique pourquoi en France, Belgique, Suisse ou Canada, le diagnostic est le même: manque criant et très inquiétant de vitamine D, en particulier d'octobre à avril.

Les personnes présentant des syndromes de malabsorption des graisses, les personnes obèses, les personnes souffrant de syndrome néphrotique (une atteinte rénale au cours de laquelle des quantités excessives de protéines sont excrétées dans les urines), les personnes souffrant de certains lymphomes, d'hyperparathyroïdie primaire ont un risque élevé de carence en vitamine D et ont parfois besoin de doses élevées (prescrites par le médecin).

Suppléments

Il y a deux principales formes de vitamine D:

- La vitamine D2 ou ergocalciférol, extraite (par solvant) de levures irradiées.
- La vitamine D3 ou cholécalciférol, généralement extraite de cholestérol obtenu par solvant à partir de lanoline (graisse de la laine du mouton) puis irradié. On trouve depuis quelques années de la D3 «végane», extraite (par solvant) d'un lichen scandinave.

Le cholécalciférol (D3) possède une activité biologique supérieure à celle de la D2. **C'est donc cette forme qu'il faut privilégier.**

Mais à côté de ces vitamines D classiques, il existe des médicaments plus sophistiqués:

- Calcifédiol (ou calcidiol): c'est la forme de vitamine D qui circule dans le sang, après passage dans le foie. Cette vitamine D est 3 fois plus biodisponible que le cholécalciférol et pourrait dans certains cas être plus intéressante. Le choix est laissé au médecin.
- Calcitriol: c'est la vitamine D «active», issue de la conversion du calcifédiol dans les reins. Ce médicament est prescrit surtout dans les insuffisances rénales pour corriger ou prévenir les anomalies osseuses.

C'est le statut en vitamine D qui devrait dicter le niveau de la supplémentation si l'exposition au soleil n'est pas suffisante. Les doses prescrites ont pour but d'atteindre le seuil de 30 ng/mL dans le sérum, ce qui, en cas de déficit, peut être réalisé en prenant 600 à 1 000, voire 2 000 UI/j de cholécalciférol. Cependant, la méta-analyse évoquée plus haut n'a pas trouvé de bénéfices sur les infections aiguës avec des doses supérieures à 800 UI/j.

L'Endocrine Society a défini des niveaux d'apports destinés à couvrir les besoins en temps normal, hors période épidémique, Ces niveaux rejoignent les recommandations de LaNutrition.fr:

- Nourrissons et enfants âgés de 0 à 1 an: au moins 400 UI de vitamine D par jour; pour que le taux de 25(OH)D dans le sang soit constamment supérieur à 30 ng/mL (75 nmol/L), il peut être nécessaire de donner au moins 1 000 UI de vitamine D par jour;
- Enfants et adolescents de 1 à 18 ans: au moins 600 UI/j; pour que le taux de 25(OH)D dans le sang soit constamment supérieur à 30 ng/mL (75 nmol/L), il peut être nécessaire de donner au moins 1 000 UI de vitamine D par jour;
- Adultes de 19 à 70 ans: au moins 600 UI/j; pour que le taux de 25(OH)D dans le sang soit constamment supérieur à 30 ng/mL (75 nmol/L), il peut être nécessaire de donner au moins 1 500 à 2 000 UI de vitamine D par jour;

- Adultes âgés de plus de 70 ans: au moins 800 UI/j; pour que le taux de 25(OH)D dans le sang soit constamment supérieur à 30 ng/mL (75 nmol/L), il peut être nécessaire de donner au moins 1 500 à 2 000 UI de vitamine D par jour;
- Femmes enceintes et allaitantes: au moins 600 UI/j; pour que le taux de 25(OH)D dans le sang soit constamment supérieur à 30 ng/mL (75 nmol/L), il peut être nécessaire de donner au moins 1 500 à 2 000 UI de vitamine D par jour;
- Enfants et adultes obèses et enfants et adultes ayant des traitements anticonvulsifs, glucocorticoïdes, antifongiques tels que le kétoconazole, et médicaments contre le sida: au moins deux à trois fois plus de vitamine D pour leur groupe d'âge afin de couvrir les besoins en vitamine D.

En période de risque épidémique. **il faut déjà s'assurer de ne pas être carencé.** Ensuite, comme on l'a vu, des études montrent des bénéfices plus importants sur les infections respiratoires avec des doses modérées (moins de 800 UI/j), par rapport à des doses plus conséquentes (jusqu'à 2 000 UI/j, voire plus).

Certains auteurs préconisent, en cas de risque élevé de grippe et/ ou covid-19, de viser à titre préventif ou thérapeutique une fourchette sérique comprise entre 40 et 60 ng/mL ⁷⁷. Dans ce cas, les doses quotidiennes à prendre pour la moitié de la population, sont comprises entre 2 000-3 000 et 5 000-6 000 UI/j de cholécalciférol ⁷⁸.

Selon les mêmes auteurs, il faudrait même envisager de prendre 10 000 UI/j de vitamine D3 pendant quelques semaines pour élever rapidement les concentrations sériques, suivis de 5 000 UI/j.

Il s'agit là de doses élevées, dont les effets sur les risques d'infection et de complications sont encore largement inconnus, et qu'il me semble prématuré de conseiller. La prudence recommande de ne pas dépasser 2 000 UI/j, sauf bien sûr avis médical. Dans certains cas, en effet, un médecin sera

conduit à prescrire des doses importantes, à intervalles réguliers. Sauf cas particulier, des doses quotidiennes ou hebdomadaires sont préférables.

Il faut aussi savoir que plus les doses de D3 sont élevées, moins il y a de conversion. Quand on prend des doses faibles de cholécalciférol, environ une molécule de D3 sur trois est transformée en calcifédiol ou 25(OH)D. Mais au-dessus de 2 000 UI/j c'est le cas de seulement une molécule sur huit. Il n'y a donc pas de linéarité entre la prise de vitamine D3 et le niveau de calcifédiol dans le sang.

La prise de vitamine D pourrait être accompagnée de magnésium (250 à 500 mg/j) car il favorise son activation ⁷⁹.

Certains auteurs proposent pour plus d'efficacité, notamment anti-inflammatoire, de prendre de la N-acétyl-cystéine (NAC) avec les suppléments de vitamine D: il s'agit d'un précurseur du glutathion, le principal détoxifiant cellulaire ⁸⁰. Mais on n'a pas la preuve que cette association est efficace.

Les doses quotidiennes ou hebdomadaires sont plus efficaces et plus sûres que les doses massives isolées (mensuelles par exemple); les doses mensuelles pouvant dans certains cas augmenter le risque d'effets indésirables...

Précautions

Il faut éviter de prendre des doses quotidiennes de cholécalciférol supérieures à 10 000 UI/j sur de longues périodes. La prise de certains médicaments, comme les anticonvulsivants et les médicaments anti-VIH peut conduire à une carence en vitamine D, car ces médicaments conduisent à une dégradation accrue de la vitamine D de réserve et de la vitamine D active.

Dans quels cas donner des doses massives?

Il est parfois nécessaire de prescrire ponctuellement des doses très élevées de vitamine D. Par exemple, alors que des suppléments de vitamine D faiblement dosés n'augmentent pas la concentration d'hémoglobine, les fortes doses y parviennent. Dans un essai clinique, 30 adultes en état critique, ventilés mécaniquement, ont reçu soit un placebo, soit 250 000 UI, soit 500 000 UI de vitamine D3 au total pendant une période de cinq jours. La concentration moyenne d'hémoglobine au départ était comprise entre 8,5 et 10,5 g/dL dans les trois groupes. Elle n'a augmenté de manière significative (+ 2 g/dL) que dans le groupe qui avait reçu 500 000 UI ⁸¹. Cependant, dans un autre essai de phase 3 portant sur 1 078 patients gravement malades, carencés en vitamine D, ceux qui ont reçu une supplémentation en vitamine D3 de 540 000 UI dans les 12 heures suivant l'admission dans une unité de soins intensifs, n'ont connu aucun avantage significatif en termes de mortalité par rapport à ceux qui n'en avaient pas bénéficié ⁸².

La vitamine E (tocophérols, tocotriénols)

	Prévention	Traitement
RHUME	★ ★ ★	--
GRIPPE	★	--
COVID-19	--	--

Qu'est-ce que c'est?

Le terme de vitamine E s'applique à deux familles de composés, les tocophérols (nommés respectivement alpha, bêta, gamma, delta) et les tocotriénols (nommés alpha, bêta, gamma, delta). Il existe donc 8 formes de vitamine E. Parmi ces isomères, l'alpha-tocophérol est la forme de vitamine

E la plus abondante dans l'alimentation et le plasma, et c'est aussi la forme la plus biologiquement active.

La vitamine E est un antioxydant. Elle protège de l'oxydation les corps gras de l'organisme (membranes cellulaires, cholestérol...). Elle possède aussi des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices.

Le système immunitaire perd de son efficacité au fur et à mesure que les années passent. Cela se traduit par exemple par le fait qu'après vaccination contre la grippe, une personne âgée ne produit pas toujours suffisamment d'anticorps pour se protéger en cas d'exposition à un virus.

Entre 60 et 70 ans, environ une personne sur deux vaccinées contre la grippe saisonnière produit des anticorps qui pourraient l'aider à reconnaître et combattre le virus. Entre 70 et 80 ans, seules 31% des personnes vaccinées fabriquent des anticorps contre le virus en réponse au vaccin. Enfin, même si l'on continue de vacciner à cet âge-là, il faut savoir qu'après 80 ans, seules 11% des personnes vaccinées feront des anticorps.

La vitamine E et le système immunitaire

Dans une série d'études, des chercheurs de l'université Tufts ont montré que la vitamine E peut restaurer certains aspects de l'immunité après 65 ans [83](#), [84](#).

Il y avait de nombreuses raisons, explique l'un d'eux, le Pr Jeffrey Blumberg, que les chercheurs de Tufts s'intéressent à la vitamine E comme stimulant de l'immunité: *«Pour commencer, les cellules du système immunitaire ont une concentration d'antioxydants comme la vitamine E plus élevée que celle des autres cellules parce qu'elles doivent être protégées contre les substances oxydantes qu'elles fabriquent et déversent sur les microbes pour les détruire. Ensuite, on sait de longue date qu'un déficit en nutriments comme la vitamine C, la vitamine E ou le sélénium affaiblit considérablement la réponse immunitaire. Enfin, chez les mammifères, une infection par le virus de la grippe entraîne la chute de*

plusieurs substances antioxydantes – dont la vitamine E – dans les poumons et le foie.»

Il semble donc prudent d'aborder l'hiver avec un statut adéquat en vitamine E et autres antioxydants comme le zinc et le sélénium. Mais ce statut est rarement optimal: selon des études américaines et européennes, près de la moitié des plus de 65 ans ne se procureraient pas les quantités de vitamine E qui leur sont nécessaires. Pour cette raison, le comité chargé de fixer en 2015 les apports nutritionnels conseillés américains a qualifié la vitamine E de nutriment «sous-consommé». Mais comme une consommation insuffisante de vitamine E ne se traduit pas par des effets visibles sur la santé, on a considéré que cette situation de déficit ne présentait pas de risque.

En fait, comme l'indique le Pr Blumberg, il existe de nombreux travaux chez l'homme comme chez l'animal montrant qu'un manque de vitamine E altère les fonctions immunitaires innées et adaptatives; de plus, les déficits favorisent l'inflammation.

La vitamine E peut-elle diminuer le risque d'infections respiratoires?

Que se passe-t-il si l'on consomme plus de vitamine E après 60 ans? Pour le savoir, le Pr Blumberg et les époux Meydani ont recruté des volontaires en bonne santé de plus de 60 ans et leur ont donné chaque jour une capsule contenant de la vitamine E pure pendant 30 jours. *«Nous avons observé, disent-ils, une amélioration significative de certains paramètres de l'immunité.»*

Dans cette étude, les chercheurs avaient employé une dose très élevée de vitamine E, 800 mg, alors que les apports conseillés par LaNutrition.fr sont de 15 mg par jour. *«Pour connaître le niveau optimal de vitamine E à prendre pour relever l'immunité, dit le Pr Jeffrey Blumberg, nous avons conduit une deuxième étude. Cette fois les volontaires ont pris soit un placebo, soit une capsule de 60 mg de vitamine E, soit une de 200 mg soit enfin une de 800 mg.»* Voici les résultats: aucun des paramètres de

l'immunité n'a été affecté par le placebo, ce qui est assez logique; en revanche, les trois groupes qui prenaient de la vitamine E ont vu leur système immunitaire stimulé ⁸⁵. *«Nous avons aussi regardé, explique Jeffrey Blumberg, comment évoluaient les anticorps en réponse à trois vaccins: diphtérie-tétanos, hépatite B et pneumocoque. Nous en avons conclu que 200 mg est la dose optimale de vitamine E dans la mesure où l'on observait à cette dose une augmentation significative des anticorps après vaccination.»*

Dans une autre étude qui a duré un an, publiée en 2004, les chercheurs de Tufts ont enrôlé 617 personnes de plus de 65 ans. Une partie a pris chaque jour une capsule de 200 mg de vitamine E, l'autre groupe prenant un placebo. À l'issue de l'étude, les chercheurs ont constaté **que les volontaires qui avaient reçu la vitamine E avaient eu moins d'infections respiratoires supérieures – en particulier des rhumes –** que les volontaires ayant reçu le placebo. Cet effet était plus marqué chez les plus âgés ⁸⁶.

Dans une nouvelle étude contre placebo, des doses comparables (200 UI de vitamine E synthétique par jour) ont été données pendant 3 mois à des personnes âgées en bonne santé; ce supplément a amélioré la prolifération des lymphocytes T et les fonctions des globules blancs neutrophiles et d'autres cellules (NK) importantes en prévention des cancers ⁸⁷.

Tous les essais cliniques n'ont pas donné de résultats positifs. Dans une étude hollandaise qui utilisait des doses de 200 mg/j, aucun bénéfice clinique n'a été observé ⁸⁸. Dans l'étude américano-finlandaise ATBC de 1994, un supplément de vitamine E (50 mg/j) a eu des conséquences contrastées sur les incidences des rhumes et des pneumonies, avec des bénéfices pour certains, aucun bénéfice pour d'autres et même des effets négatifs pour d'autres encore, selon l'âge des volontaires, le fait qu'ils fumaient ou pas et qu'ils faisaient de l'exercice ou pas.

Malgré tout, Jeffrey Blumberg et Simin Meydani en tirent **la conclusion que les besoins en vitamine E des plus de 60 ans sont supérieurs à ceux de la population plus jeune** et qu'ils ont intérêt à s'assurer des apports plus élevés ⁸⁹. Certains d'entre eux pourraient donc envisager de prendre un supplément.

Où la trouver?

Les tocophérols sont présents dans les huiles vierges d'olive et de colza (conseillées dans ce livre), les amandes, noisettes, cacahuètes, épinards, l'avocat mais aussi dans les poissons gras comme le saumon, le maquereau, le hareng, les sardines en boîte, le foie de morue.

Les tocotriénols sont présents surtout dans l'huile de palme. Il est impossible par la seule alimentation de se procurer plus de 15 à 30 mg de vitamine E par jour.

Les suppléments

Pour améliorer la réponse aux vaccins, soutenir l'immunité et combattre l'inflammation, les suppléments de vitamine E seraient surtout intéressants, on l'a vu, à partir de 60-65 ans.

Les formes les plus intéressantes sont les formes naturelles renfermant à la fois les quatre tocophérols et les quatre tocotriénols (8 isomères) mais elles sont très chères. On trouve plus facilement une association des quatre tocophérols.

On peut aussi se rabattre sur un seul isomère, l'alpha-tocophérol. Dans ce cas, et pour s'y retrouver, il faut retenir que la forme synthétique s'appelle dl-alpha-tocophérol, et **la forme naturelle d-alpha-tocophérol**. Cette dernière est mieux assimilée, et il faut donc la privilégier.

Les études sur l'immunité ont été faites avec 200 mg de vitamine E synthétique par jour, ce qui correspond en termes d'efficacité à environ 100 mg de vitamine E naturelle (d-alpha-tocophérol).

La vitamine E doit être prise au repas.

Précautions

La prise régulière de doses supérieures à 200 mg/j hors surveillance médicale est déconseillée. Il faut éviter la vitamine E à dose élevée (plus de 50 mg/j) si on prend aussi de la vitamine C car le risque existe de voir l'infection s'aggraver. Si vous prenez des médicaments qui fluidifient le sang, si vous avez un risque d'hémorragie, si vous devez subir une opération chirurgicale, prudence avant de prendre des suppléments de vitamine E. D'une manière générale, consultez votre médecin avant toute supplémentation

La vitamine K (phylloquinone, ménaquinone)

	Prévention	Traitement
RHUME	--	--
GRIPPE	--	--
COVID-19	--	★

Qu'est-ce que c'est?

La vitamine K intervient dans la coagulation, la minéralisation osseuse, la croissance cellulaire. Elle possède des propriétés anti-inflammatoires et jouerait un rôle dans la santé cardio-vasculaire.

Des chercheurs néerlandais et autrichiens ont annoncé en avril 2020 avoir établi un lien entre le statut en vitamine K et les risques de complication de covid-19. Ils ont mesuré les niveaux d'un marqueur du niveau de vitamine K chez 123 patients hospitalisés pour covid-19 et 184 sujets témoins.

Cette étude révèle que le statut en vitamine K des malades est moins bon que celui des personnes en bonne santé, et que les niveaux de vitamine K

des patients ayant subi des complications graves sont significativement plus bas ⁹⁰.

Les chercheurs en concluent que le statut en vitamine K est abaissé chez les patients atteints de covid-19 et qu'il est lié à un mauvais pronostic.

S'agissant d'une étude d'observation, il faut être prudent. Il est possible qu'on ait ici une relation de causalité inversée, à savoir que la maladie fait baisser le niveau de vitamine K. Mais les chercheurs pensent au contraire que les troubles de la coagulation étant une des complications de l'infection, le niveau de vitamine K peut jouer un rôle important dans la mesure où elle intervient dans cet équilibre.

Par ailleurs, des études ont déjà trouvé qu'un mauvais statut en vitamine K est associé à une dégradation accélérée de l'élastine, une protéine que l'on trouve entre autres dans le tissu conjonctif des poumons et de la peau. Elle permet au tissu corporel de reprendre sa forme après un étirement ou une contraction, ce qui est vital pour la fonction pulmonaire. Cette étude est insuffisante pour encourager la prise de suppléments de vitamine K en prévention de la maladie covid-19.

Besoins

Homme: 1 µg/kg de poids corporel/j

Femme: 1 µg/kg de poids corporel/j

Comme la vitamine K est importante pour la santé en général, il faut veiller à ne pas en manquer. Les risques de déficits concernent surtout les enfants, et, selon une étude néerlandaise les adultes de plus de 40 ans ⁹¹.



Où la trouver?

Il y a deux grandes familles de vitamine K naturelle: la phylloquinone ou phytonadione (K1) et les ménaquinones (K2). La première se trouve dans les légumes verts à feuilles, la choucroute et les crucifères, le persil, les épinards, la laitue; la seconde qui représente 10% de l'apport est synthétisée par des bactéries du tube digestif. On en trouve aussi dans les abats, les viandes et les produits fermentés comme le fromage et le natto.

La vitamine K3 ou ménadione est une forme synthétique. Les bactéries intestinales synthétisent également de la vitamine K2. La vitamine K3 interfère avec l'arsenal antioxydant de défense des cellules; son administration peut entraîner une oxydation des membranes cellulaires.

Suppléments

Il existe surtout des suppléments de vitamine K2, moins souvent de vitamine K1. En règle générale, il est préférable de les associer.

Précautions

Les vitamines K1 et K2 ne sont pas toxiques. Les personnes qui prennent un traitement anticoagulant doivent consulter leur médecin avant de prendre de la vitamine K sous forme de suppléments.

Le potassium

	Prévention	Traitement
RHUME	--	--
GRIPPE	--	--
COVID-19	--	Cas sévères ★ ★

Qu'est-ce que c'est?

Le potassium est le principal ion chargé positivement (cation) dans le corps. Son rôle principal dans le corps est d'aider à maintenir des niveaux normaux de liquide à l'intérieur des cellules. Le sodium, son homologue, maintient des niveaux de liquide normaux à l'extérieur des cellules. Le potassium aide également les muscles à se contracter et permet une pression artérielle normale.

Le potassium intervient dans la régulation de la pression artérielle, l'équilibre acide-base, et les fonctions neuromusculaires.

Les suppléments de potassium semblent avoir un intérêt dans le traitement de certaines hypertensions, la prévention des accidents vasculaires cérébraux ou encore de l'ostéoporose.

Le potassium pourrait avoir sa place dans le traitement des malades modérément ou sévèrement affectés par le nouveau coronavirus. Celui-ci, on l'a vu, pénètre dans les cellules via le récepteur protéique ACE2 qui se trouve à leur surface. Cette enzyme est présente dans plusieurs tissus, dont les muqueuses des voies respiratoires, le tube digestif, le foie, les reins, le cerveau.

L'enzyme ACE2 dépend du sodium et du potassium pour réguler la pression artérielle mais elle est inactivée par le coronavirus, ce qui conduit à une perte de potassium.

Dans une étude portant sur 175 patients malades hospitalisés, 93% des plus sévèrement atteints souffraient d'hypokaliémie due à une perte de potassium urinaire du fait de la dégradation de l'ACE2.

Au cours de leur séjour à l'hôpital, les patients ont reçu une dose de 3 grammes de potassium, ce qui semble corriger les carences chez la plupart des patients, en particulier lorsqu'ils ont commencé à se rétablir ⁹².

Besoins

Selon les pays, les apports jugés adéquats pour les adultes sont compris entre 3 et 4 grammes par jour.

Où le trouver?

Dans l'alimentation: bananes, pommes de terre, volailles, poissons, abricots, tomates, épinards, abricots.

Suppléments

On trouve sous forme de compléments alimentaires du bicarbonate de potassium, du citrate de potassium et du chlorure de potassium. Les spécialités à base de chlorure sont désormais délivrées sur ordonnance en France.

Précautions

Il existe des contre-indications à une supplémentation en potassium; elles sont liées à certaines pathologies (insuffisance rénale) ou à la prise de médicaments (diurétiques épargneurs de potassium). D'une manière générale, il est toujours préférable de prendre des suppléments de potassium sous contrôle médical.

Le magnésium

	Prévention	Traitement
RHUME	★	★
GRIPPE	★	★
COVID-19	--	--

Qu'est-ce que c'est?

Le magnésium est l'un des minéraux les plus abondants du corps, qui en contient 25 à 30 grammes.

Le magnésium est indispensable à la production d'énergie à partir de l'alimentation. Il permet aussi la contraction musculaire. Il protège du stress en contrôlant l'entrée de calcium dans les cellules.

Dans le cerveau, le magnésium aide à la production d'énergie et à l'équilibre des neurotransmetteurs, donc de l'humeur.

Le magnésium pourrait aussi ralentir les processus de vieillissement et diminuer le risque de maladies dégénératives.

On n'a pas de preuves, sauf indirectes, que le magnésium peut aider à soigner les maladies infectieuses, mais il faut certainement éviter d'être en déficit. Un déficit s'accompagne d'une inflammation, avec une élévation de plusieurs cytokines dont l'IL6. Par ailleurs, les déficits aggravent le manque de potassium, et diminuent la synthèse de vitamine D active ⁹³.

Où le trouver?

Dans l'alimentation: eaux minérales (Hépar, Contrex, Badoit), soja, poissons, fruits de mer, oléagineux, fruits secs, légumes et légumineuses, céréales complètes.

Suppléments

Les formes à privilégier sont les formes organiques, qui sont plus biodisponibles que les formes inorganiques, et non laxatives: citrate et bisglycinate. Pour des raisons de biodisponibilité et de tolérance digestive, il faut éviter les suppléments qui proposent une dose élevée unique par prise (300 mg).

Doses usuelles: 6 mg/kg de poids corporel.

Précautions

Les formes organiques (oxyde, chlorure, «magnésium marin»), peuvent provoquer une accélération du transit lorsqu'on dépasse 50 à 100 mg par prise. Les suppléments de magnésium peuvent être contre-indiqués dans les bradycardies, les insuffisances rénales graves.

Le zinc

	Prévention	Traitement
RHUME	★ ★	★ ★ ★ ★ (durée)
GRIPPE	★	★
COVID-19	★	★

Qu'est-ce que c'est?

Le zinc joue un rôle important dans la structure et les fonctions de certaines protéines, la croissance et le développement, la fonction immunitaire, les défenses antioxydantes, la neurotransmission, la vision, la reproduction, la libération d'hormones, la transmission de l'influx nerveux.

On estime que plus de 3 000 protéines chez l'homme ont des sites qui permettent au zinc de se lier.

Le zinc est étudié en prévention des complications de la grossesse, dans le traitement des retards de croissance, de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, et pour ses effets sur l'immunité.

En 1979, un entrepreneur texan du nom de George Eby, a rapporté le cas étonnant de sa fille Karen, 3 ans, soignée pour une leucémie.

Des pastilles de zinc lui avaient été prescrites contre les déficits mais Karen, enrhumée, ne pouvait les avaler. Son père lui conseilla de laisser la pastille fondre dans la bouche. Quelques heures plus tard, le père trouva sa fille debout, qui jouait dans le jardin, respirant sans difficulté. Le rhume avait battu en retraite. Pour en avoir le cœur net, Eby a lancé en 1984 un essai clinique avec des pastilles de zinc, qui a montré que le traitement réduisait de moitié la durée des rhumes ⁹⁴.

Le zinc et le rhume

Le zinc n'a pourtant guère suscité d'intérêt avant l'été 1997, lorsque le journal *Annals of Internal Medicine* a publié une étude avec des résultats tout aussi intéressants ⁹⁵.

Les patients présentant des symptômes de rhume pendant 24 heures ou moins avaient reçu soit des pastilles de gluconate de zinc soit un placebo. On leur a demandé de laisser fondre une pastille en bouche toutes les deux heures, jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. Ils ont disparu au bout de 4,4 jours chez les personnes qui prenaient du zinc, contre 7,6 jours chez celles qui prenaient un placebo.

Le zinc est un oligoélément précieux pour la santé. Il intervient dans près de 2 000 enzymes, et près de 750 facteurs de transcription qui contrôlent l'expression des gènes. Il est nécessaire aux fonctions immunitaires: on sait depuis longtemps que les déficits en zinc entraînent l'atrophie du thymus, et la baisse d'une famille de globules blancs, les lymphocytes, ce qui compromet les défenses contre les infections ⁹⁶. Le manque de zinc conduit

donc souvent à des infections fongiques, bactériennes et virales, alors que la supplémentation inverse ces troubles ⁹⁷.

Eby a financé plusieurs études pour prouver l'intérêt du zinc, mettant même au point une pastille à base d'acétate de zinc appelée ColdCure, qui délivre 18 mg de zinc. D'autres études ont été menées avec des formulations différentes. Ces études ont donné des résultats contrastés, si bien que de nombreux médecins mettent en doute l'intérêt des pastilles de zinc.

L'efficacité du zinc semble dépendre de la quantité de zinc ionique et de la formulation. Par exemple, le **gluconate de zinc** libère de grandes quantités de zinc ionique, alors que l'aspartate de zinc n'en libère pas. Si l'on retient les études dans lesquelles des doses importantes de zinc ionique ont été employées, **on observe une baisse nette de 30 à 40% de la durée du rhume**. Donc il semble bien que la prise de suppléments de zinc apporte une protection lorsqu'on est enrhumé.

Le zinc et les virus

Il reste à élucider les mécanismes de cette protection, qui pourraient passer, chez les personnes déficitaires en zinc, par l'amélioration des défenses immunitaires et chez les autres, par l'inhibition des virus et la baisse de l'inflammation ⁹⁸.

Le zinc perturbe en effet la réplication de nombreux virus dont les rétrovirus (HIV), les papillomavirus, ceux de l'herpès, les rhinovirus responsables de rhumes (et la famille dont ils font partie, les picornavirus), et d'autres virus à l'origine de maladies respiratoires comme les virus de la grippe et les coronavirus. Par exemple, la réplication du coronavirus à l'origine du SARS est inhibée *in vitro* par les sels de zinc. Les sels de zinc inhibent deux protéases du SARS-CoV et les auteurs de cette découverte pensent que «*l'usage de zinc à dose élevée pourrait inhiber la réplication du virus in vivo*» ⁹⁹.

Cependant, il existe très peu d'études chez l'homme pour pouvoir affirmer que ces résultats conduits sur des cellules ont une signification clinique en conditions réelles.

Quel est le statut en zinc de la population?

Comme les déficits en zinc affectent le système immunitaire, on peut raisonnablement penser qu'**il est préférable de ne pas manquer de zinc lorsque le risque d'infection virale est élevé.**

Or les déficits sont répandus: ils concerneraient près de 20% de la population mondiale. Dans les pays développés, sont surtout touchés les personnes âgées, les personnes alcooliques, celles ayant des maladies chroniques (infection HIV, hépatites chroniques, etc.) ou des maladies digestives inflammatoires, les végétariens/végans. Les régimes pauvres en protéines animales et riches en acide phytique, une substance présente dans les céréales, peuvent se traduire par un manque de zinc, dans la mesure où l'acide phytique séquestre les ions zinc. Le rôle du zinc sur la croissance a d'ailleurs été mis en évidence dans les années 1960 lorsqu'on a observé des retards de croissance chez des enfants d'Asie mineure ¹⁰⁰.

Les déficits en zinc sont répandus chez les personnes âgées et de nombreux chercheurs pensent que c'est en partie la raison pour laquelle elles sont non seulement plus touchées que les jeunes adultes par des infections virales comme la grippe saisonnière ou les maladies à coronavirus, mais également plus susceptibles de connaître des complications et décès.

Une étude de 2007 a du reste montré tout l'intérêt qu'il peut y avoir à avaler un supplément de zinc lorsqu'on prend de l'âge (ou pour le médecin, à prescrire du zinc aux patients plus âgés).

Il s'agit d'un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, auquel ont participé cinquante volontaires des deux sexes en bonne santé, âgés de 55 à 87 ans. Le groupe supplémenté en zinc a reçu du gluconate de zinc (45 mg de zinc élémentaire par jour) par voie orale pendant 12 mois. Résultat: **par rapport au groupe qui prenait le placebo, l'incidence des**

infections a considérablement diminué, et les marqueurs de stress oxydant dans le sang ont été abaissés ¹⁰¹.

Le zinc a aussi été prescrit dans les hépatites C: un traitement de 7 années s'est traduit par une réduction du risque de cancer du foie ¹⁰². Dans l'infection au HIV, qui est souvent associée à des déficits en zinc, les suppléments de zinc ont amélioré certains paramètres de l'immunité et réduit la diarrhée; associé aux médicaments antiviraux, le zinc entraîne une augmentation d'une famille de globules blancs (lymphocytes T CD4+) très importants pour l'immunité ¹⁰³.

Besoins

Les besoins des adultes sont de l'ordre de 8 à 12 mg par jour. Certaines personnes sont plus susceptibles de manquer de zinc, notamment les végétariens, les personnes âgées, les femmes enceintes, les personnes souffrant de troubles intestinaux (maladie de Crohn) ou encore les alcooliques.



Les personnes âgées de 60 ans et plus ont un statut en zinc souvent bas. Ceci peut être dû à une altération de l'absorption intestinale, une alimentation qui ne comble pas les besoins ou des interactions médicamenteuses...

Où le trouver?

Dans l'alimentation: les crustacés, le bœuf et autres viandes rouges ainsi que les fruits de mer sont de bonnes sources de zinc; noix et légumineuses

sont des sources relativement bonnes. La biodisponibilité du zinc est relativement élevée dans la viande, les œufs et les fruits de mer en raison de l'absence relative d'acide phytique (ou phytate) qui inhibe l'absorption du zinc, et en raison de la présence d'acides aminés soufrés (cystéine et méthionine) qui améliorent son absorption. Dans les céréales complètes et les protéines végétales, le zinc est moins biodisponible en raison de la teneur relativement élevée en phytate. Le levain digère l'acide phytique, donc le zinc des pains complets au levain est mieux absorbé que celui des pains levés avec de la levure de boulanger.

Suppléments

On trouve des suppléments de gluconate ou citrate de zinc, généralement dosés à 15 mg. Les pastilles d'acétate de zinc sont surtout vendues dans les pays anglo-saxons et proposées contre le rhume. Elles sont souvent dosées entre 15 et 20 mg.

Les études sur les infections respiratoires ont utilisé des doses comprises entre 15 et 45 mg par jour. Il est préférable de ne pas dépasser 30, voire 45 mg/j parce qu'un excès de zinc peut affecter le statut en cuivre et dans ce cas nuire à l'immunité. Si l'on doit prendre des doses élevées, un supplément de cuivre sera nécessaire. Il existe d'ailleurs des associations zinc/cuivre, le rapport idéal étant de 15: 1.

Le zinc, chez les personnes qui en manquent, pourrait améliorer l'immunité et la réponse à une infection virale. Une simple analyse de sang peut vous renseigner; elle peut conduire le médecin à prescrire des aliments riches en zinc et/ou des suppléments.

L'intérêt de prendre des suppléments lorsqu'on ne manque pas de zinc reste à préciser, mais sur la base des données expérimentales, le zinc sous forme de pastilles pourrait malgré tout inhiber la réplication des virus dans le nez, la gorge ou la bouche. La réplication dans les poumons pourrait théoriquement être contrôlée par des suppléments classiques. Un avis médical est recommandé avant de prendre des doses élevées de zinc en période d'épidémie car au-delà de 50 mg par jour, en l'absence de cuivre, le

risque de baisse de l'immunité est réel. Sous réserve de cet avis, des suppléments pourraient être pris à titre préventif comme dans l'étude chez les personnes âgées: soit pastilles de zinc à sucer, soit suppléments classiques.

Le zinc pourrait aussi être pris dans les 24 heures qui suivent l'apparition des symptômes. Les pastilles pourraient alors aider à contrôler la réplication des virus (par exemple toutes les deux heures). En l'absence de pastilles, des suppléments classiques pourraient être pris.

Les associations de vitamines et minéraux

	Prévention	Traitement
RHUME	★ ★	★ ★
GRIPPE	★ ★	★ ★
COVID-19	--	--

Qu'est-ce que c'est?

Il s'agit d'associations, dans le même comprimé ou gélule ou poudre, de vitamines et minéraux, accompagnés ou pas d'autres micronutriments. Plusieurs études françaises ont montré qu'adultes et enfants ne reçoivent pas les quantités optimales de vitamines et minéraux [104](#), [105](#), [106](#), [107](#). Dans les pays occidentaux, les déficits sont notamment (mais pas seulement) répandus chez les personnes âgées de 65 ans et plus, où les manques de vitamine D, thiamine (B1), riboflavine (B2), calcium, magnésium et sélénium sont considérés comme un «*problème de santé publique*»; les besoins en d'autres micronutriments ne sont pas toujours couverts (vitamines A, B6, B9, C, E, zinc) [108](#).

Cette situation est préoccupante dans la mesure où les déficits micronutritionnels peuvent avoir des effets marqués sur l'immunité,

l'inflammation, donc les risques de maladies chroniques et infectieuses.

Pourcentage de la population française ne recevant pas les ANC en vitamines et minéraux dans l'étude SU.VI.MAX

Micronutriments	Hommes	Femmes
Vitamine B1	56,5	56,3
Vitamine B2	39,5	41,2
Niacine (vitamine B3)	35,8	44,9
Vitamine B6	60,3	54,9
Vitamine B9 (acide folique)	39,7	51
Vitamine B12	2,7	10,7
Vitamine C	29,4	29,3
Vitamine D (citadins l'hiver)	75	75
Vitamine E	42,5	42,8
Calcium	34,1	37
Magnésium	30	37
Fer	9,2	30,9

Ces déficits peuvent souvent être corrigés, ou prévenus, en suivant les conseils alimentaires de ce livre, ou encore avec l'aide d'un diététicien-nutritionniste. Par précaution, on peut aussi opter pour un complément alimentaire associant vitamines et minéraux, comme le recommande le Pr Walter Willett (Harvard) qui qualifie ces compléments d'«assurance nutritionnelle».

Les vitamines du groupe B interviennent dans la régulation immunitaire intestinale; les vitamines B9, B6 et B12 soutiennent l'activité des cellules

tueuses NK et des lymphocytes T cytotoxiques CD8+, importants pour se défendre contre les virus. Les déficits ont donc des retentissements profonds sur l'immunité ¹⁰⁹.

- Expérimentalement, la carence en folates (vitamine B9) provoque une atrophie du thymus et de la rate, et diminue le nombre de lymphocytes T circulants. Les suppléments de vitamine B9 pourraient en théorie réduire le risque d'infection par le virus SARS-CoV-2 en inhibant une enzyme clé qui lui sert de point d'entrée ¹¹⁰.
- La carence en vitamine B12 diminue la capacité des globules blancs à détruire un envahisseur et s'accompagne d'un nombre faible de lymphocytes T cytotoxiques.
- La carence en vitamine B6 provoque une atrophie du thymus et de la rate, un faible nombre de lymphocytes T sanguins et une prolifération altérée des lymphocytes et des réponses immunitaires dans lesquelles interviennent les lymphocytes T.

Dans une étude française, les personnes âgées qui ont pris pendant six mois un supplément nutritionnel à base de zinc (20 mg) et sélénium (100 µg) ont vu leur immunité augmenter après un vaccin antigrippe. **Elles ont aussi connu moins d'épisodes infectieux** que celles qui se contentent de la seule alimentation, ce qui a été le cas également dans le groupe de celles qui recevaient des vitamines (6 mg de bêta-carotène précurseur de la vitamine A, 15 mg de vitamine E, 120 mg de vitamine C) en plus du zinc et du sélénium ¹¹¹. Mais une autre étude n'a pas donné de résultats positifs ¹¹².

Dans un essai randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo, mené auprès de 87 hommes et femmes en bonne santé, âgés en moyenne de 53 ans, la prise d'un supplément de multivitamines-minéraux pendant six mois a été associée à une diminution de 14% des niveaux de CRP (lire [page 35](#)), une réduction plus importante étant observée chez les participants dont les niveaux de CRP au début de l'étude étaient plus élevés ¹¹³.

Une petite étude conduite à Singapour suggère que l'association de vitamine D (1 000 UI/j), magnésium (150 mg/j) et vitamine B12 (500 µg/j) diminue le recours de patients covid-19 à l'oxygène et diminue le risque qu'ils soient admis en soins intensifs, par rapport aux patients n'ayant pas reçu de suppléments. Ces patients étaient âgés de 50 ans et plus, et la supplémentation a duré jusqu'à 14 jours ¹¹⁴. Les doses données dans cette étude sont supérieures à celles que l'on peut obtenir avec un supplément de vitamines et minéraux classique.

Comment choisir un supplément de vitamines et minéraux?

Optez pour des vitamines naturelles surtout pour la vitamine E et le bêta-carotène. La forme naturelle de vitamine E dans la plupart des suppléments est un d-alphatocophérol, la forme synthétique un dl-alpha-tocophérol. Pour la vitamine C, les deux formes (naturelle et synthétique) sont équivalentes.

Les suppléments qui contiennent aussi de la choline (une quasi-vitamine), de l'acide alpha-lipoïque ou de la coenzyme Q10 (antioxydants) sont plus intéressants. Je déconseille de prendre des compléments alimentaires contenant du fer, du cuivre et du manganèse, en raison d'interactions possibles avec la vitamine C, et d'autres effets indésirables potentiels. Choisissez des doses faibles à modérées proches des apports conseillés publiés par le site LaNutrition.fr.

Oméga-3 EPA et DHA

	Prévention	Traitement
RHUME	--	★ ★
GRIPPE	--	★ ★ ★ (SDRA)
COVID-19	--	--

Qu'est-ce que c'est?

Les oméga-3 ont fait l'objet d'études portant sur la prévention cardiovasculaire et le traitement des dépressions, avec des effets variables. Leur place dans la prévention et le traitement des infections virales respiratoires est ambiguë.

Des expériences ont été menées chez des souris inoculées avec le virus de la grippe A. Les animaux qui avaient reçu des huiles de poisson ont été nettement plus sensibles au virus ¹¹⁵. On manque d'études chez l'homme, mais les chercheurs en déduisent qu'un régime enrichi en acides gras EPA et DHA peut diminuer la capacité du système immunitaire à se protéger contre ce type de virus ¹¹⁶. **Cet effet potentiellement indésirable commence probablement à partir d'un gramme d'huile de poisson par jour (ou équivalent).** Donc si le risque d'infection respiratoire est élevé et que vous prenez des suppléments d'EPA et DHA, mieux vaut ne pas dépasser la dose de 500 mg/j.

La situation est différente si vous êtes infecté(e) et que vous avez des symptômes respiratoires. Dans ce cas, les acides gras EPA et DHA pourraient avoir leur place pour prévenir et enrayer l'inflammation. C'est ce que suggèrent des études chez l'animal, où ces acides gras oméga-3 atténuent l'accumulation pulmonaire de neutrophiles, réduisent la perméabilité et les œdèmes pulmonaires, et améliorent les fonctions cardio-respiratoires ¹¹⁷.

Des essais ont été conduits chez des patients atteints de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Dix d'entre eux, contrôlés et randomisés, ont été analysés dans une méta-analyse Cochrane ¹¹⁸. Six de ces essais utilisaient une association d'acides gras oméga-3, d'antioxydants et d'acide gamma-linolénique (un acide gras oméga-6 anti-inflammatoire), tandis que trois utilisaient d'autres formules dominées par les acides gras oméga-3 et un faisait appel à des acides gras oméga-3 en perfusion. La méta-analyse a conclu que l'administration d'oméga-3, généralement en combinaison avec d'autres nutriments, conduisait à **«une réduction de la durée de la ventilation mécanique et de la durée de séjour en unité de soins intensifs, ainsi qu'à une meilleure oxygénation»**.

Où les trouver?

On trouve ces acides gras oméga-3 à longues chaînes dans les poissons gras, crustacés et coquillages, les œufs de poules nourries au lin, certaines algues. On en trouve aussi dans les suppléments à base d'huile de poisson, de krill, voire d'algues pour les formules végétariennes.

Suppléments

Les acides gras oméga-3 à longues chaînes, associés à des antioxydants comme les vitamines C et E, pourraient avoir leur place en prévention des complications des infections respiratoires. Au stade du SDRA, les patients pourraient aussi recevoir ce traitement. Les doses vont de 0,5 à 1 g, voire 2 g par jour d'EPA plus DHA. Dans le traitement des inflammations associées aux infections, ils sont associés à de l'huile de bourrache (source d'acide gamma-linolénique) et une alimentation qui comprend de l'huile de colza (source d'acide alpha-linolénique oméga-3).

Précautions

Il faut consommer les suppléments d'EPA/DHA avec prudence en cas de risque viral ou d'infection virale débutante pour ne pas affaiblir les défenses immunitaires. Des doses élevées sont déconseillées en cas de traitement anticoagulant.

La N-acétyl-cystéine (NAC)

	Prévention	Traitement
RHUME	★ ★	★ ★
GRIPPE	★ ★	★ ★
COVID-19	--	--

Qu'est-ce que c'est?

La NAC est un dérivé de l'acide aminé cystéine, plus stable et mieux absorbé. Elle est convertie en cystéine dans le foie. La cystéine sert entre autres à la synthèse de glutathion réduit ou GSH. Le GSH est le principal détoxifiant cellulaire (il neutralise les substances nocives).

La NAC est un antioxydant et un anti-inflammatoire. Elle est traditionnellement utilisée comme fluidifiant bronchique. Elle aide à protéger les organes contre certaines substances toxiques comme l'alcool et le paracétamol en excès. Elle exerce des effets antithrombotiques ¹¹⁹.

Des chercheurs ont montré que la NAC inhibe la réplication du virus de la grippe aviaire H5N1 et la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL6 qui accompagnent l'infection par ce virus des cellules pulmonaires ¹²⁰.

Plusieurs études ont étudié les effets de la NAC en prévention ou traitement des infections des voies respiratoires, et bien qu'il n'y ait pas d'effet clair sur la mortalité, la NAC a permis de réduire le temps passé en unité de soins intensifs ¹²¹.

La NAC pourrait donc avoir sa place en prévention des complications pulmonaires des infections virales, et notamment les fameuses «tempêtes de

cytokines» [122](#), [123](#). Elle pourrait être proposée chez les plus de 60 ans, et lorsque des antibiotiques sont prescrits pour traiter les infections secondaires, dans la mesure où les antibiotiques peuvent affecter le fonctionnement des mitochondries [124](#).

La NAC a été utilisée extensivement par les équipes médicales italiennes qui prennent en charge les patients gravement atteints par le virus SARS-CoV-2, entre autres parce qu'elle pourrait combattre les fibroses et diminuer le risque de caillots [125](#). Malheureusement, les résultats de ces interventions ne sont pas disponibles au moment où ce livre est écrit.

Suppléments

Les doses généralement utilisées sont de 300 mg, 3 à 4 fois par jour.

Précautions

À forte dose, la NAC peut causer des symptômes digestifs chez certaines personnes et parfois même des réactions anaphylactiques sérieuses. Des études chez l'animal ont montré que la prise prolongée de NAC empêche des cellules sénescents d'être éliminées et conduit à des cancers.

La mélatonine

	Prévention	Traitement
RHUME	--	--
GRIPPE	--	--
COVID-19	--	--

Qu'est-ce que c'est?

La mélatonine est une hormone fabriquée par une petite structure qui se tient au centre même du cerveau, la glande pinéale. Sa production est orchestrée par l'alternance de la lumière et de l'obscurité. La nuit, le taux sanguin de mélatonine est 5 à 15 fois plus élevé que le jour, mais l'exposition à la lumière le fait rapidement chuter (on peut donc considérer la lumière comme un «médicament»).

La mélatonine conduit au sommeil le soir et agit comme réveil biologique le matin. Le taux de mélatonine atteint ainsi un pic vers 2 h du matin chez les personnes jeunes et vers 3 h du matin chez les plus âgées, avant de décliner jusqu'à l'apparition du jour. La lumière naturelle ou artificielle freine ou bloque la sécrétion de mélatonine.

La mélatonine est sécrétée en abondance par les personnes jeunes: le taux maximal est atteint à la puberté et va en décroissant avec l'âge. Après 50 ans, le taux est fréquemment diminué de moitié par rapport à l'adolescence, parce que la glande pinéale s'atrophie et se calcifie, ce qui pourrait expliquer que les personnes âgées ont souvent un sommeil médiocre.

La mélatonine intervient aussi dans l'équilibre du comportement et certaines fonctions mentales. Lorsque sa sécrétion est perturbée (à cause de l'âge, du stress, d'un décalage horaire...), la vigilance, la mémoire, l'humeur sont affectées.

Certains chercheurs ont émis l'hypothèse (non prouvée) qu'elle posséderait un effet antvieillissement chez l'homme. La mélatonine a expérimentalement des propriétés anti-inflammatoires ¹²⁶ et antivirales ¹²⁷.

Le déclin de la production de mélatonine avec l'âge expliquerait, selon des chercheurs, pourquoi les enfants réagissent généralement mieux à une infection virale que les personnes âgées.

La mélatonine est un puissant antioxydant. Elle réduit les lésions oxydatives des poumons et des médecins pensent qu'elle pourrait être prescrite en

prévention ou en traitement de la grippe et de la covid-19 chez la personne âgée.

Des essais cliniques doivent être conduits pour savoir si la mélatonine a réellement sa place dans les infections virales et leurs complications.

La mélatonine est généralement prescrite à des doses relativement faibles: 0,5 à 3 mg, voire plus (jusqu'à 20 mg) dans certaines maladies. Mais Russell Reiter, dans un article récent, suggère qu'elle soit utilisée dans les «tempêtes de cytokines», et ce, à dose massive, puisqu'il avance le chiffre de 500 mg ¹²⁸.

L'hypothèse est que la mélatonine pourrait inverser la manière dont les globules blancs se procurent leur énergie lorsqu'ils sont dans un état d'hyperinflammation: au lieu de la fermentation (effet Warburg), génératrice de cytokines en excès, elle pourrait les ramener à la phosphorylation oxydative, tout en réduisant l'inflammation ¹²⁹.

Où la trouver?

On trouve un petit peu de mélatonine dans certains aliments végétaux: graines de moutarde, de fenugrec, de tournesol, fenouil, luzerne, lin, et dans les cerises ¹³⁰.

L'essentiel est synthétisé par l'organisme. Les protéines alimentaires apportent de petites quantités d'un acide aminé essentiel appelé tryptophane. Celui-ci est transformé en sérotonine, à son tour convertie en mélatonine dans la glande pinéale.

La méditation peut augmenter le taux nocturne de mélatonine dans le sang. À l'inverse, au-delà d'un verre par jour, la consommation d'alcool – au moins chez la femme – semble diminuer le taux de mélatonine.

Suppléments

La mélatonine existe sous forme synthétique (pilule, liquide) en vue d'être administrée par voie orale. Les doses généralement prescrites vont de 0,5 à 1 mg, voire 3 mg et plus dans certains troubles comme les troubles du comportement du sommeil paradoxal.

La mélatonine apparaît aux spécialistes comme Russel Reiter raisonnablement sûre aux doses habituellement consommées, en tous cas sur une courte période. Les effets à long terme restent mal connus.

Coenzyme Q10 (CoQ10)

	Prévention	Traitement
RHUME	--	--
GRIPPE	--	★
COVID-19	--	--

Qu'est-ce que c'est?

La CoQ10 a été décrite pour la première fois en 1955. Deux ans plus tard, on découvre qu'elle sert à transporter des électrons dans la mitochondrie au cours du processus qui conduit à la production d'énergie (les mitochondries sont les centrales énergétiques de nos cellules). Puis ses propriétés antioxydantes ont été établies. La CoQ10 fait l'objet d'études comme traitement potentiel des maladies qui touchent les mitochondries, et des maladies chroniques liées au vieillissement comme l'insuffisance cardiaque.

Les niveaux de CoQ10 sont abaissés dans des maladies aiguës, dans le choc septique, dans la grippe, et ces niveaux bas s'accompagnent de niveaux de cytokines élevés, ce qui fait dire à des chercheurs que des suppléments seraient utiles ¹³¹.

Malheureusement, on ne dispose à l'heure actuelle d'aucune preuve chez l'homme que la CoQ10 peut améliorer les patients victimes de complications de maladies virales.

Où la trouver?

La CoQ10 est le seul antioxydant liposoluble synthétisé par l'organisme. Les sources alimentaires sont les protéines animales (porc, agneau, bœuf, volaille, poisson), les légumes (épinards, petits pois, brocoli, chou-fleur), les fruits (orange, fraise, pomme) et les céréales (seigle, blé). Le cœur, les cuisses de poulet, le hareng, la truite renferment des doses élevées de CoQ10. Une alimentation diversifiée apporte généralement 3 à 5 mg de CoQ10 par jour.

Suppléments

Les suppléments existent sous deux formes principales: ubiquinol (forme réduite) et ubiquinone (forme oxydée). La forme réduite est 3 à 4 fois mieux absorbée que la forme oxydée.

Les doses vont de 100 mg/j à 1 200 mg/j et plus, ces dernières doses étant administrées dans les maladies mitochondriales.

Les polyphénols et flavonoïdes dont la quercétine

	Prévention	Traitement
RHUME	★ ★ ★	★
GRIPPE	★ ★ ★	★
COVID-19	--	--

Qu'est-ce que c'est?

Les polyphénols, et la famille des flavonoïdes qui en fait partie, constituent une famille de substances naturelles que l'on trouve dans les fruits, les légumes, les céréales, l'écorce des arbres, les racines, les fleurs, le thé et le vin. Ils possèdent un large spectre d'activité biologique puisqu'ils ont des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires ¹³², anti-mutagènes, anticancérigènes et anti-infectieuses. Les personnes qui consomment le plus de flavonoïdes ont une mortalité cardio-vasculaire plus faible. Une méta-analyse de 2016 a montré que des suppléments peuvent diminuer les infections respiratoires.

Plusieurs flavonoïdes ont expérimentalement des propriétés antivirales ou ont théoriquement la capacité d'interférer avec des virus des protéines clés du coronavirus SARS-CoV-2 ^{133, 134}. Il s'agit de:

- kaempférol (épinards, choux, aneth);
- quercétine (aneth, fenouil, oignons, origan);
- lutéoline-7-glucoside et apigénine-7-glucoside (olive);
- naringénine (agrumes);
- oleuropéine (olive);
- épigallocatechine-gallate (thé vert);
- myricétine (canneberge, ail);
- anthocyanes (haricots azuki, riz noir, baies, figues de barbarie, raisin, vin, légumes rouges/violets, cacao, grenade).

Où les trouver?

En cas de risque d'infection, ou d'infection virale, il est généralement conseillé de consommer chaque jour 5 à 7 portions de légumes et 2 à 3 portions de fruits riches en ces polyphénols.

La biodisponibilité des polyphénols, et notamment des anthocyanes est faible. Celle des anthocyanes peut être améliorée en mangeant au même repas des aliments riches en acide phytique (graines de lin, noix du Brésil, amandes, haricots, soja) ¹³⁵.

On trouve ces polyphénols également sous la forme de compléments alimentaires.

La quercétine

Ce flavonoïde possède des propriétés anti-inflammatoires et antifibrotiques qui pourraient être mises à profit en cas d'atteinte pulmonaire ¹³⁶. Des études sur des souris montrent notamment qu'à forte dose, la quercétine exerce une activité antivirale contre le virus Zika et qu'elle peut protéger contre le virus Ebola. D'autres travaux suggèrent qu'elle pourrait agir contre les virus de la dengue, de la grippe H1N1 et des hépatites B et C. Elle a montré des signes d'efficacité contre le SARS-CoV-2. Mais on n'a à ce jour aucune preuve d'efficacité en cas de maladie virale.

Le thé et les extraits de thé (*Camellia sinensis*)

	Prévention	Traitement
RHUME	★ ★ ★	★
GRIPPE	★ ★ ★	★ ★
COVID-19	--	--

Qu'est-ce que c'est?

Le thé vert et le thé noir sont issus de la même plante. Les feuilles de thé noir sont oxydées, ce qui conduit à une dégradation d'une partie de ses constituants (polyphénols). Le thé vert renferme des taux élevés de deux flavonoïdes: épicatechine gallate (ECG également présente dans le raisin noir) et épigallocatechine gallate (EGCG). Le thé noir contient de la théaflavine. Le thé contient par exemple un acide aminé appelé L-théanine,

qui est hydrolysé en acide glutamique et en un composé de la famille des alkylamines, l'éthylamine.

Le thé a des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. La consommation régulière de thé est associée dans les études épidémiologiques à une meilleure santé cardio-vasculaire et métabolique.

Des recherches expérimentales ont montré que les deux catéchines du thé vert sont capables d'inhiber plusieurs virus de la grippe.

C'est l'EGCG du thé vert qui se montre le plus efficace, toujours expérimentalement; cette catéchine peut tuer directement virus et bactéries. D'autres constituants du thé stimulent le système immunitaire et possèdent des effets anti-inflammatoires qui sont potentiellement intéressants en cas de grippe même si, là encore, les preuves sont limitées.

De manière intéressante, l'éthylamine et les alkylamines se comportent comme des antigènes, c'est-à-dire que notre organisme les considère comme des dangers, et monte une réponse immunitaire contre elles. Cette réponse, exacerbée quand on boit du thé, pourrait être mise à profit pour se protéger contre de vrais risques infectieux [137](#).

Dans une étude comparant les buveurs de thé aux buveurs de café, on a trouvé une plus grande prolifération de cellules $\gamma\delta$ -T *ex vivo* chez les buveurs de thé, qui est probablement due à l'activation par l'éthylamine [138](#).

Ces cellules participent à l'immunité innée, qui est la première ligne de défense contre les infections.

Les effets du thé sur les cellules $\gamma\delta$ -T ont été confirmées dans une autre étude, après consommation d'une capsule standardisée contenant des composants du thé **vert**, L-théanine et catéchines [139](#).

Le thé noir renferme de son côté deux composés de la famille des polyphénols susceptibles d'inhiber la protéase 3CL des coronavirus SARS-CoV: l'acide tannique et le 3-isothéaflavin-3-gallate. On ne sait pas si ces observations in vitro ont une traduction clinique chez l'homme ¹⁴⁰. Les protéases permettent aux virus d'infecter leurs hôtes.

Il existe trois manières de consommer du thé en prévention des infections: soit tout simplement le boire, soit prendre des extraits de thé sous forme de complément alimentaire, soit se gargariser avec. Les extraits de thé permettent aux chercheurs de mieux mesurer les effets du thé sur les virus.

Une étude sous la forme d'un questionnaire a été menée dans plusieurs écoles primaires de la préfecture de Shizuoka, au Japon, auprès de 2 050 enfants. Elle conclut que le risque d'infection grippale est diminué d'environ 40% chez ceux qui boivent 1 à 3 tasses de thé vert par jour par rapport à ceux qui boivent moins d'une tasse. Mais ce type d'études ne permet pas de tirer une conclusion de cause à effet.

Des extraits ont été utilisés dans des essais cliniques. Une étude contrôlée randomisée de 5 mois a comparé à un placebo des capsules de thé vert contenant de la L-théanine et de l'EGCG, équivalant à 10 tasses de thé vert par jour. L'étude a porté sur 108 participants adultes en bonne santé. Il y a eu 32,1% de symptômes en moins et 35,6% de jours symptomatiques en moins dans le groupe qui prenait des capsules de thé vert par rapport au groupe placebo.

Dans une autre étude contrôlée randomisée utilisant des gélules de thé vert (378 mg de catéchines par jour dont 270 mg d'EGCG, et 210 mg de théanine), l'incidence de l'infection grippale a été significativement plus faible dans le groupe catéchines (4,1%) que dans le groupe placebo (13,1%).

Les gargarismes au thé vert sont très pratiqués au Japon où on leur attribue le pouvoir de prévenir les infections respiratoires. Une méta-analyse récente a cherché à savoir si cette pratique peut aider à prévenir la grippe. La méta-

analyse a englobé des essais cliniques et des études épidémiologiques, soit au total 1 890 personnes. **Elle conclut que les personnes qui se gargarisent avec du thé présentent un risque d'infection grippale plus faible** (d'environ 30%) que celles qui se gargarisent avec un placebo ou qui ne se gargarisent pas. Toutefois, cette méta-analyse portait sur un nombre limité d'études et doit être interprétée avec précaution ¹⁴¹.

En conclusion, il ne faut pas placer d'espairs démesurés dans le thé, mais on peut l'inclure dans une routine alimentaire à visée protectrice.

Comment le consommer?

Le thé boisson est préférable aux extraits de thé, qui peuvent avoir des effets indésirables. LaNutrition.fr conseille 1 à 5 tasses de thé (et/ou tisane par jour). Par exemple:

- 1 tasse au petit déjeuner
- 1 tasse en milieu de matinée
- 1 tasse en fin de déjeuner ou en milieu d'après-midi

On peut compléter par une tasse en fin de journée et remplacer alors le thé par du rooibos qui renferme peu de caféine, ou par une tisane. Une tasse contient environ 10 cL d'eau, un mug 20 à 25 cL. Prévoir 2 g de thé pour 10 cL d'eau, soit une cuillère par tasse, et deux et demie par mug (plus une pour la théière). Pour le thé vert, la température de l'eau doit être de l'ordre de 80 °C et la durée de l'infusion d'environ 5 minutes (l'amertume apparaît à ce moment), 5 à 10 minutes pour les thés verts japonais.



Le café

	Prévention	Traitement
RHUME	--	--
GRIPPE	--	--
COVID-19	--	--

Le café n'a pas d'activité antivirale démontrée (même s'il est riche en polyphénols), mais la caféine pourrait avoir un intérêt dans les états très dégradés qui suivent une infection respiratoire. En effet, la caféine stimule la production d'énergie (ATP) par les centrales énergétiques cellulaires (les mitochondries); de plus une étude chez 120 rats en état de choc septique montre que l'administration de caféine améliore la survie ¹⁴².

Le resvératrol

	Prévention	Traitement
RHUME	--	--
GRIPPE	--	--
COVID-19	--	--

Qu'est-ce que c'est?

Le raisin noir renferme plusieurs antioxydants: des catéchines, et dans ses pépins, une forme de proanthocyanidines appelées OPC. Mais la peau du raisin en contient aussi un autre appelé resvératrol. On trouve aussi cette substance dans les cacahuètes.

Des chercheurs italiens ont montré que le resvératrol inhibe le virus de la grippe A. Lorsqu'ils ont donné du resvératrol à des souris avant de leur inoculer le virus de la grippe, elles ont mieux résisté à la maladie que celles qui n'en avaient pas eu: la mortalité a été plus faible et elles ont connu moins de complications pulmonaires. Le resvératrol possède aussi des propriétés anti-inflammatoires puisqu'il peut réduire la libération des cytokines inflammatoires ¹⁴³. Mais les preuves chez l'homme manquent.

Suppléments

Les doses vont de 10 à 100 mg/j (adultes) et 10 à 20 mg/j (enfants). Le resvératrol est globalement sûr mais par précaution devrait être évité par les femmes à risque de cancer du sein et les personnes à risque d'hémorragie ou qui prennent un médicament qui fluidifie le sang.

*L'ail et l'extrait d'ail vieilli (*Allium sativum*)*

	Prévention	Traitement
RHUME	★ ★ ★	★ ★
GRIPPE	★ ★ ★	★ ★
COVID-19	--	--

Qu'est-ce que c'est?

L'ail et l'oignon ne contiennent pas de catéchines mais d'autres flavonoïdes, ainsi que des composés soufrés qui sont à l'origine de leur odeur et leur flaveur particulières. L'ail renferme un acide aminé inodore appelé alliline. Lorsqu'on coupe de l'ail ou qu'on le broie, une enzyme transforme l'alliline en allicine et d'autres composés soufrés qui sont à l'origine de son odeur caractéristique. On pense que ces composés soufrés expliquent une partie des propriétés de l'ail. L'ail est antioxydant, et au milieu du XIX^e siècle, Louis Pasteur a démontré que l'ail et l'oignon étaient antibactériens. L'ail a aussi des propriétés antivirales intéressantes.

Les essais thérapeutiques utilisent une forme d'ail appelée **extrait d'ail vieilli** (*aged garlic extract*). Il est obtenu à partir d'ail bio, tranché et mis à tremper pendant 20 mois dans un mélange eau-alcool. Il semble posséder une activité supérieure à l'ail frais ¹⁴⁴. Il contient des composés qui peuvent moduler l'immunité via la flore intestinale, comme les lectines et les fructooligosaccharides. Il renferme aussi des substances qui ont le potentiel de modifier l'immunité, comme l'apigénine (un flavonoïde), et les tétrahydrocarbolines.

Dans un essai clinique contre placebo, les chercheurs ont montré qu'un extrait d'ail vieilli a une influence sur l'immunité puisqu'il augmente la prolifération des cellules NK et $\gamma\delta$ -T. Ces cellules participent avec les globules blancs monocytes et macrophages, à l'immunité innée, qui intervient en réponse rapide à l'intrusion de virus ou bactéries ¹⁴⁵.

L'ail a été testé contre le rhume, sous forme d'extrait d'ail vieilli. Dans une étude de 2001, 146 participants ont reçu soit une capsule d'ail, contenant 180 mg de poudre d'allicine, par jour avec le repas principal ou un placebo, pendant 12 semaines. Par rapport au groupe placebo, il y a eu moins de rhumes dans le groupe qui prenait de l'ail ¹⁴⁶.

Un autre essai a comparé la poudre d'extrait d'ail vieilli (2,56 g par jour) à un placebo sur les symptômes du rhume et de la grippe chez 120 personnes. Le groupe «ail» n'a pas eu moins d'épisodes infectieux que le groupe «placebo», mais les symptômes y étaient moins sévères, les participants ont eu moins de difficultés à accomplir les tâches quotidiennes ¹⁴⁷.

L'ail pourrait aussi agir contre l'inflammation. Dans un essai clinique en double aveugle qui a testé pendant 12 mois l'extrait d'ail vieilli (2,4 g/j) contre l'athérosclérose, les chercheurs ont remarqué que les personnes ayant pris l'ail avaient moins d'interleukine-6. L'analyse de plusieurs essais cliniques trouve que la consommation d'ail réduit de manière significative le niveau de CRP mais pas celui d'IL6. L'extrait d'ail vieilli semble capable de réduire significativement la CRP et le TNF-a ¹⁴⁸.

Comment le consommer?

Une revue systématique d'études, publiée en août 2020, conclut que l'ail possède des propriétés antivirales et peut être utilisé en prévention des infections, notamment grippe et rhume, et qu'il pourrait diminuer leur sévérité.

En période épidémique, on peut consommer l'ail frais, par exemple l'équivalent d'une gousse par jour, en l'intégrant au régime crétois de ce livre, qui apporte d'autres éléments favorables à l'immunité comme l'huile d'olive ou les proanthocyanes des légumes secs et des fruits.

L'ail vieilli a été utilisé dans les études à raison de 2 à 4 g par jour. Il semble que les effets n'apparaissent qu'après plusieurs semaines de consommation.

Les extraits de soja (*Glycine max*)

	Prévention	Traitement
RHUME	--	--
GRIPPE	--	--
COVID-19	--	--

Qu'est-ce que c'est?

Le soja est une légumineuse qui renferme des flavonoïdes appelés isoflavones. Les principaux sont la daidzéine, la glycitéine et la génistéine. Expérimentalement, les extraits de soja riches en isoflavones exercent une activité antivirale contre la réplication du virus de la grippe, probablement en raison de leurs propriétés antioxydantes ¹⁴⁹. Des études chez l'homme n'ont pas été conduites, donc il faut être prudent avant d'extrapoler.

Comment les consommer?

Pour atteindre la concentration efficace qui a été observée dans les études expérimentales, il faudrait théoriquement, en cas d'infection, consommer pendant 5 jours des extraits de soja permettant d'atteindre une concentration sanguine de dadzéine supérieure à 51,2 $\mu\text{mol/L}$. Cela correspond à la consommation de plus de 667 mg de daidzéine pour une personne pesant 60 kilos ¹⁵⁰.

Teneurs en isoflavones de différentes sources de soja (en mg/100 g)

Source	Génistéine	Daidzéine	Isoflavones totales
Farine de soja	97	71	178
Isolat de protéine de soja	60	33	98
Natto	29	21	59
Tofu frit	28	18	48
Tempeh	25	18	44
Miso	25	16	43
Poudre pour lait infantile	15	7	25
Tofu	13	8	23
Tonyu (lait de soja)	6	4	10

La curcumine

	Prévention	Traitement
RHUME	--	--
GRIPPE	--	--
COVID-19	--	--

Qu'est-ce que c'est?

Principe actif du curcuma (*Curcuma longa*), épice jaune qui s'utilise en cuisine, la curcumine renferme des composés antioxydants, anti-inflammatoires, anticancer, analgésiques, qui peuvent moduler l'activité de

plusieurs agents du système immunitaire comme les lymphocytes B et T, les macrophages...

La curcumine possède expérimentalement une activité contre de nombreux virus, notamment le virus de l'immunodéficience humaine 1 (VIH1), le VIH2, le virus de l'herpès simplex (HSV), le virus du papillome humain (HPV), le HTLV1, le virus de l'hépatite B (HBV), celui de l'hépatite C (HCV) et le virus de l'encéphalite japonaise.

En outre, la curcumine a montré *in vitro* une activité spécifique contre le virus H1N1 [151](#), [152](#). De plus, la curcumine semble en mesure d'interférer avec les protéines du virus SARS-CoV-2, même si cette possibilité n'a pas été évaluée expérimentalement [153](#).

La curcumine pourrait être utile, à dose élevée (voir plus loin) pour prévenir ou traiter des tempêtes de cytokines car **elle inhibe la libération de nombreuses cytokines** notamment IL1, IL2, IL6, IL1p, IL8, IL12, TNF-alpha, MCP1, MIP1 α , interféron- γ . Cette inhibition des cytokines par la curcumine s'accompagne d'une amélioration clinique dans des modèles animaux, mais aussi chez des patients.

La curcumine a eu des effets positifs dans un modèle animal de syndrome de détresse respiratoire aiguë induit par virus. La curcumine a réduit l'expression des principales cytokines IL6, IL10, interféron γ et MCP1, ce qui s'est accompagné d'une diminution marquée de l'inflammation et de la fibrose. La curcumine diminue IL1-bêta, IL6, TNF-alpha et NF κ B et prévient les lésions myocardiques graves induites par le virus coxsackie chez les souris infectées. La curcumine inhibe les protéines de signalisation des cytokines (SOCS) ce qui contribue à protéger des tempêtes de cytokines. Expérimentalement, cet effet s'accompagne d'une diminution de la mortalité [154](#).

Cependant, les études *in vivo* n'ont pas toujours donné des résultats positifs. Donc l'intérêt de la curcumine en prévention ou traitement des infections

virales n'est pas clair ¹⁵⁵.

On manque en effet de données cliniques chez l'homme. De plus, la curcumine est peu disponible: elle est mal absorbée par l'intestin.

Dans une revue récente de la littérature, les auteurs soulignent que la curcumine pourrait être utile dans les maladies virales et les tempêtes de cytokines. Ils rappellent sa médiocre absorption par voie orale mais font remarquer que *«les formulations intraveineuses peuvent permettre d'atteindre des niveaux sanguins thérapeutiques de curcumine chez les patients diagnostiqués avec une tempête de cytokines»*.

Si la curcumine est potentiellement intéressante, il peut être difficile d'atteindre des niveaux thérapeutiques en prenant des suppléments par voie orale. En revanche, des perfusions pourraient améliorer les patients.

Dosages: 300 à 600 mg/j

Le sureau (*Sambucus L.*)

	Prévention	Traitement
RHUME	★	★ ★
GRIPPE	★	★ ★
COVID-19	★	--

Expérimentalement, l'extrait de sureau inhibe la réplication des virus de la grippe ¹⁵⁶. Dans de petites études, le sureau a montré une amélioration des symptômes après une infection respiratoire. Il est possible que l'extrait de sureau ait donc sa place dans les premiers stades d'une infection ^{157, 158}. Une analyse systématique des propriétés du sureau a conclu que les preuves en faveur de son utilisation en cas de grippe sont de niveau B ¹⁵⁹.

Cependant, une étude a trouvé qu'un extrait de sureau augmente les cytokines pro-inflammatoires, à commencer par l'IL1 bêta ¹⁶⁰. D'autres études ont trouvé des résultats inverses. Le rôle de l'extrait de sureau sur l'inflammation doit donc être clarifié, et il faut être prudent en cas d'infection notamment par le virus SARS-CoV-2.

L'extrait de sureau est généralement bien toléré mais les personnes allergiques au pollen de graminées peuvent développer des réactions allergiques au sureau.



L'andrographis (*Andrographis paniculata*)

	Prévention	Traitement
RHUME	--	★ ★ ★ ★
GRIPPE	--	★ ★ ★ ★
COVID-19	--	--

Qu'est-ce que c'est?

Plante annuelle originaire d'Asie, l'andrographis, ou échinacée d'Inde, est employée traditionnellement depuis des centaines d'années pour traiter la fièvre et les infections respiratoires dans plusieurs pays asiatiques. En 1919, la plante aurait même contribué à enrayer une épidémie de grippe en Inde. Son amertume extrême rendant son utilisation impossible sous forme brute, elle est en général administrée sous forme d'extrait.

En 2017, une synthèse de 33 essais cliniques a conclu que **l'andrographis, seule ou associée à d'autres plantes ou traitements médicamenteux est plus efficace qu'un placebo** pour traiter les infections respiratoires sans complications notamment celles de la grippe et du rhume, avec des effets sur la toux et les maux de gorge en particulier, mais aussi la durée des maladies ¹⁶¹.

L'andrographis semble plus intéressante même que l'échinacée, souvent prescrite dans les rhumes, grippes et infections respiratoires mais les preuves formelles d'efficacité manquent.

Comment la consommer?

Les doses prescrites aux adultes sont généralement de 400 mg d'extrait normalisé (contenant 4% à 6% d'andrographolide), trois fois par jour. Éviter les extraits dont la teneur en andrographolide est supérieure à 6%.

Les personnes souffrant de troubles de la vésicule biliaire ne devraient prendre de l'andrographis que sous surveillance médicale. Ne donner aux enfants qu'après avis médical.

L'astragale (Astragalus L., Huang Qi)

	Prévention	Traitement
RHUME	--	--
GRIPPE	--	--
COVID-19	--	--

Qu'est-ce que c'est?

Cette plante est traditionnellement utilisée en médecine chinoise pour renforcer le système immunitaire et traiter le rhume. On la trouve dans le

commerce sous la forme de poudre de racine, d'extrait ou de thé.

Des études expérimentales suggèrent que les polysaccharides, les astragalosides et d'autres composés de l'astragale augmentent la production de globules blancs, en particulier les lymphocytes T et les macrophages, et d'autres cellules du système immunitaire ¹⁶². Elle aurait aussi des effets anti-inflammatoires et inhiberait certains virus ¹⁶³. Des médecins l'ont proposée comme traitement de la covid-19 ¹⁶⁴, mais il n'y a aucune preuve clinique à l'heure actuelle que l'astragale peut prévenir ou traiter les infections virales des voies respiratoires de l'enfant ¹⁶⁵, ni les infections à coronavirus chez l'homme.

Comment la consommer?

Si l'astragale stimule réellement l'immunité, il faudrait l'utiliser avec prudence dans la covid-19 en raison du risque d'accélération de la libération de cytokines et de réaction de type «tempête de cytokines».

Précautions

Les personnes souffrant de maladies auto-immunes et celles qui prennent des médicaments immunosuppresseurs ne devraient pas consommer d'astragale. C'est également le cas des personnes qui prennent des médicaments antihypertenseurs ou qui ont une hypotension car cette plante fait baisser la pression artérielle.

La bergamote (Citrus bergamia Risso)

	Prévention	Traitement
RHUME	--	--
GRIPPE	--	--
COVID-19	--	--

La bergamote est un fruit méditerranéen, elle est principalement utilisée sous forme d'huile essentielle, qui est extraite de sa peau. L'huile essentielle de bergamote possède une activité antibactérienne et antiinflammatoire.

Une étude a trouvé que l'extrait de bergamote diminue l'expression d'une cytokine pro-inflammatoire, l'interleukine-8, ce qui en fait une candidate potentielle pour traiter les pneumonies et les tempêtes de cytokines ¹⁶⁶. Cependant, il n'existe pas de preuve que l'extrait de bergamote a un intérêt clinique chez l'homme dans les infections virales.

L'échinacée (*Echinacea augustifolia*, *Echinacea purpurea*)

	Prévention	Traitement
RHUME	★	★ ★
GRIPPE	★	★ ★
COVID-19	--	--

Les préparations à base d'échinacée ont beaucoup de succès en période de rhumes et autres affections respiratoires, mais les études conduites avec cette plante ont donné des résultats mitigés. Malgré tout, dans une méta-analyse d'études, publiée en 2007, l'échinacée diminue le risque d'attraper un rhume de plus de 50% et réduit la durée de la maladie de 1,4 jour ¹⁶⁷. Mais ce résultat intéressant n'est pas retrouvé dans une méta-analyse

Cochrane plus récente, qui conclut qu'il n'y a pas de preuves en faveur de la prise d'échinacée ¹⁶⁸.

L'échinacée possède des propriétés antivirales contre les virus de la grippe *in vitro* et elle pourrait améliorer la réponse immunitaire au vaccin contre la grippe. Dans une étude, une boisson à base d'échinacée a été donnée à 473 patients qui présentaient les premiers symptômes de la grippe. Une partie a reçu pendant 5 jours un médicament antiviral (Oseltamivir), une autre une boisson à base d'échinacée (Echinaforce) pendant 10 jours. L'échinacée s'est révélée aussi efficace que le médicament, avec moins de complications et d'effets indésirables ¹⁶⁹. Au total, les preuves que l'échinacée peut aider à combattre les infections respiratoires sont minces.

Un mot de mise en garde: l'échinacée peut augmenter certaines cytokines pro-inflammatoires ¹⁷⁰. Il faut donc l'utiliser avec prudence en cas d'infection covid-19.

On peut prendre de l'échinacée en infusion. Pour ce qui est des extraits, Francis Brinker, un herboriste américain, conseille d'utiliser comprimés et capsules en prévention, mais de passer aux extraits liquides ou aux pastilles à sucer en cas de symptômes.

La canneberge (*Vaccinium oxycoccos*)

	Prévention	Traitement
RHUME	★	★
GRIPPE	★	★
COVID-19	★	--

La canneberge a surtout été étudiée dans les infections bactériennes urinaires, mais une petite étude a montré que la consommation d'une

boisson riche en polyphénols de canneberge réduit les symptômes du rhume et de la grippe et augmente la prolifération de cellules $\gamma\delta$ -T. Ces cellules, situées dans l'épithélium, servent de première ligne de défense ¹⁷¹.

Le jus et les extraits de canneberge pourraient avoir une influence sur la fonction immunitaire et l'inflammation. Par exemple, les femmes enceintes qui ont bu du jus de canneberge pendant au moins 3 jours ont des niveaux plus faibles d'interleukine-6 ¹⁷².

Mais il est trop tôt pour conseiller la canneberge en prévention ou traitement des infections virales.



La réglisse (*Glycyrrhiza glabra*)

	Prévention	Traitement
RHUME	--	--
GRIPPE	--	--
COVID-19	--	--

Qu'est-ce que c'est?

La réglisse est une plante originaire d'Asie et du sud de l'Europe. Elle est traditionnellement utilisée pour soulager les maux d'estomac, réduire l'inflammation et traiter les affections des voies respiratoires supérieures.

La réglisse a fait partie des plantes administrées aux malades par les médecins chinois de Wuhan lors de l'épidémie de coronavirus en 2020. La glycyrrhizine, l'un des principaux composés de la réglisse inhibe la réplication du virus H5N1 et l'expression de gènes pro-inflammatoires ¹⁷³.

Au-delà des études expérimentales, il existe peu de données chez l'homme.

Comment la consommer?

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande de ne pas dépasser 100 mg de glycyrrhizine par jour.

Précautions

L'utilisation de doses élevées de réglisse, ou la prise de glycyrrhizine au-delà de 100 mg/j, est délicate, car il y a un risque important d'effets indésirables, comme par exemple l'hypokaliémie (taux de potassium trop bas). Les personnes souffrant d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque ou rénale doivent consommer avec prudence les produits à base de réglisse (dans certains produits, la glycyrrhizine a été éliminée).

Les probiotiques

	Prévention	Traitement
RHUME	★ ★	★ ★
GRIPPE	★ ★	★ ★
COVID-19	--	--

Qu'est-ce que c'est?

Les probiotiques sont des bactéries vivantes, comme on en trouve dans les aliments fermentés. Ces probiotiques, que l'on prend par voie orale, sont

étudiés pour leurs effets sur un grand nombre de troubles: diarrhée, inflammation, troubles de l'humeur et de l'immunité.

Les cellules immunitaires peuvent se déplacer de l'intestin aux poumons via le système lymphatique et/ou le sang, ce qui suggère que la réponse immunitaire des deux organes est liée.

Non seulement les perturbations de la flore intestinale peuvent favoriser les infections respiratoires, ou les aggraver, mais les atteintes pulmonaires liées aux virus de la grippe ou à l'infection par le coronavirus SARS-CoV-2 peuvent modifier la flore intestinale.

De nombreuses études ont été conduites pour savoir si la prise de probiotiques peut prévenir ou améliorer les infections respiratoires aiguës.

Les probiotiques pourraient améliorer l'efficacité des vaccins contre la grippe chez les personnes âgées, qui développent après vaccination une réponse immunitaire moins forte que les plus jeunes ¹⁷⁴. C'est ce qui a été observé chez des personnes en bonne santé, âgées de plus de 70 ans, après consommation quotidienne pendant 13 semaines d'un supplément contenant *L. casei* DN114001 ($2 \times 1\,010$ CFU/j) et *S. thermophilus* et *L. bulgaricus* ($2 \times 1\,010$ CFU/j).

Les probiotiques pourraient aussi **renforcer la résistance aux infections**. Par exemple, des études ont montré que le lait fermenté contenant du *Lactobacillus* peut réduire le risque de rhume et d'infections gastrointestinales ¹⁷⁵.

Dans un essai contrôlé et randomisé conduit chez des personnes âgées, les participants recevant pendant 3 semaines du lait fermenté avec des ferments lactiques dont *L. casei* DN-114001 ont eu des infections hivernales notamment respiratoires de plus courte durée que ceux qui n'en avaient pas reçu; malgré tout, aucune différence n'a été constatée dans le nombre d'épisodes infectieux.

Cet effet potentiellement bénéfique a été confirmé par la suite dans un essai plus important auprès de personnes âgées en bonne santé non institutionnalisées et qui ont reçu pendant 3 mois du lait fermenté avec des cultures de yaourt (*L. bulgaricus* et *S. thermophilus*) et *L. casei* DN114001 ($2 \times 1\,010$ CFU/j).

Un autre essai chez des personnes âgées institutionnalisées en bonne santé ayant pris *L. plantarum* CECT7315 et 7316 (5×10^8 - 5×10^9 CFU/j) dans du lait écrémé pendant 12 semaines a trouvé des incidences d'infection et de mortalité nettement moins élevées dans ce groupe par rapport à un groupe témoin.

La plupart des études ont porté sur des enfants ¹⁷⁶, et beaucoup ont été payées par les industriels. Malgré tout, pris collectivement, ces résultats suggèrent que des probiotiques, en particulier certains lactobacilles et bifidobactéries, réduisent l'incidence des infections respiratoires et améliorent les symptômes, avec des bénéfices potentiels sur l'inflammation ^{177, 178}.

Suppléments

Voici les principales souches étudiées en lien avec les infections respiratoires:

- *L. gasseri*;
- *L. casei*;
- *L. bulgaricus*;
- *L. acidophilus*;
- *L. plantarum*;
- *L. rhamnosus*;
- *L. fermentum*;
- *L. reuteri*;
- *B. animalis*;
- *B. lactis*;

- *S. boulardii*;
- *S. cerevisiae*;
- *S. thermophilus*.

Certains suppléments se composent d'une seule bactérie, tandis que d'autres offrent une diversité d'espèces. Les produits peuvent être réfrigérés ou non, selon qu'ils renferment des bactéries vivantes ou lyophilisées. On se reportera au mode d'emploi du fabricant. Une fois le conditionnement du probiotique ouvert, il est préférable de le conserver au réfrigérateur.

La dose minimale à partir de laquelle on observe un effet, dans les études, est de 1 milliard de germes ou UFC (Unité formant colonie) par jour. Cette quantité peut aller jusqu'à 40 milliards de germes par jour voire plus.

Précautions

Les suppléments de probiotiques produisent peu d'effets secondaires, même si certaines personnes peuvent ressentir un léger inconfort intestinal durant les premiers jours à cause du changement de la constitution du microbiote.

Les huiles essentielles

	Prévention	Traitement
RHUME	--	★
GRIPPE	--	★
COVID-19	--	--

Qu'est-ce que c'est?

Les huiles essentielles (HE) sont un mélange de composés volatils contenant des centaines de composants chimiques distincts, principalement des mono- et sesquiterpénoïdes et des phénylpropanoïdes. Les terpénoïdes

oxygénés des HE, alcools, aldéhydes, esters, cétones, peroxydes, phénols possèdent une activité antimicrobienne. En raison de leurs effets antibactériens, antiviraux, anti-inflammatoires, mucolytiques, bronchodilatateurs... elles peuvent être utilisées dans le traitement des maladies des voies respiratoires, soit sur la base d'un usage traditionnel, soit sur la base d'un petit nombre d'études, pas toujours de très bonne qualité.

Certaines huiles essentielles ont démontré expérimentalement des propriétés anti-inflammatoires par inhibition de cytokines. Il s'agit surtout d'HE d'arbre à thé, thym, origan, citronnelle ¹⁷⁹.

Il existe très peu d'essais cliniques contrôlés et randomisés chez l'homme, donc on ignore l'efficacité réelle des HE.

Dans une petite étude, 24 adultes souffrant d'un rhume ont inhalé de la vapeur d'eau ou un mélange de 9% d'HE d'eucalyptus, 35% de camphre et 56% de menthol pendant 1 heure. Dans le groupe HE, 14 des 22 paramètres mesurant le débit expiratoire se sont améliorés ¹⁸⁰.

Voici quelques huiles essentielles potentiellement intéressantes en cas d'infection respiratoire.

HE d'anis. L'huile essentielle d'anis (*Anisi aetheroleum*) est souvent utilisée dans le traitement des troubles respiratoires, principalement comme expectorant dans la toux associée au rhume. Il n'existe pas de données cliniques chez l'homme, seulement chez l'animal. Les doses habituellement prescrites vont de 50 à 200 µl, trois fois par jour, sans que le traitement dure plus de deux semaines. Elle est contre-indiquée avant l'âge de 18 ans et chez les femmes enceintes et allaitantes.

HE d'eucalyptus. L'huile essentielle d'eucalyptus (*Eucalypti aetheroleum*) est surtout utilisée en inhalation dans le traitement de la toux, du rhume, de la bronchite. On recommande généralement 12

gouttes pour 150 ml d'eau bouillante, et le traitement peut être répété jusqu'à trois fois par jour. Elle est aussi utilisée en pommade chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans, en couche épaisse, jusqu'à trois fois par jour. Elle ne doit pas être appliquée sur le visage, en particulier le nez, des bébés et des jeunes enfants. En l'absence de données humaines, l'HE d'eucalyptus ne doit pas être utilisée chez les femmes enceintes et allaitantes sans avis médical.

HE de menthe poivrée. L'huile de menthe poivrée (*Menthae piperitae aetheroleum*) est utilisée dans le traitement symptomatique de la toux et du rhume, en inhalation ou en application. L'huile de menthe poivrée est contre-indiquée chez les enfants de moins de 2 ans y compris en application sur la peau. L'huile de menthe poivrée ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sans avis médical.

HE d'arbre à thé. L'huile essentielle d'arbre à thé (*Melaleuca aetheroleum*) est utilisée dans le traitement des infections respiratoires (par exemple le rhume, la grippe, la bronchite). En application externe, des préparations liquides ou semi-solides d'huile de théier peuvent être utilisées. Elle est déconseillée pendant la grossesse.

HE de thym. L'huile de thym (*Thymi aetheroleum*) est prescrite en inhalation dans les troubles respiratoires (catarrhe bronchique, traitement de soutien de la coqueluche). Les enfants de moins de 5 ans, les patients souffrant d'épilepsie ou de maladies de la glande thyroïde et les femmes enceintes ne devraient pas utiliser de l'HE de thym.

D'autres huiles essentielles peuvent avoir expérimentalement des activités antivirales ou anti-inflammatoires: HE clou de girofle, lavande, ravintsara, origan, romarin, sarriette.

Les huiles à forte teneur en phénols, par exemple le thym et le clou de girofle ont expérimentalement des propriétés antiseptiques.

Comment les consommer?

En dépit de l'engouement pour les huiles essentielles, il existe peu de preuves qu'elles changent significativement le cours d'une infection respiratoire.

Les HE sont administrées soit par inhalation (par exemple, HE d'eucalyptus), par voie orale (par exemple, HE de menthe poivrée) et en application sur la peau (par exemple, HE de romarin).

Les HE peuvent avoir des effets indésirables. Avant de les utiliser, il faut prendre le conseil d'un professionnel.

Références bibliographiques

PARTIE 1 – FREINER LE VIEILLISSEMENT IMMUNITAIRE

1. Ricordi C. Garcia-Contreras M. Farnetti S. Diet and inflammation: Possible effects on immunity, chronic diseases, and life span. *J Am Coll Nutr.* 2015; 34(1): 10-13, doi:10.1080/07315724.2015.1080101
2. Karlsson EA. Sheridan PA. Beck MA. Diet-induced obesity in mice reduces the maintenance of influenza-specific CD8+ memory T cells. *J Nutr.* 2010; 140(9): 1691-1697, doi:10.3945/jn.110.123653
3. Franceschi C. Bonafè M. Centenarians as a model for healthy aging. *Biochem Soc Trans.* 2003; 31(2): 457-461, doi:10.1042/bst0310457
4. Preston SH. Stokes A. Contribution of obesity to international differences in life expectancy. *Am J Public Health.* 2011; 101(11): 2137-2143, doi:10.2105/AJPH.2011.300219
5. Garg S *et al.* Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 — covid-NET, 14 States. March 1-30, 2020. *Weekly* 2020; 69: 458-464.
6. Appay V. Premature ageing of the immune system: the cause of AIDS? *Trends Immunol* 2002; 23: 580-585.
7. Preshaw µM *et al.* Treatment of periodontitis reduces systemic inflammation in type 2 diabetes. *J Clin Periodontol.* 2020; 47(6): 737-746, doi:10.1111/jcpe.13274
8. Franceschi C. Bonafè M. Valensin S. Human immunosenescence: the prevailing of innate immunity, the failing of clonotypic immunity, and the filling of immunological space. *Vaccine.* 2000; 18(16): 1717-1720, doi:10.1016/s0264-410x(99)00513-7
9. Malpuech-Brugère C *et al.* Accelerated thymus involution in magnesium-deficient rats is related to enhanced apoptosis and sensitivity to oxidative stress. *Br J Nutr.* 1999; 81(5): 405-411.
10. Rodzaevskaia EB. Stepanov SA. Vozrastnaia involiutsiia timusa v usloviakh ékperimental'noï iodnoi nedostatochnosti [Age-dependent thymus involution in experimental iodine deficiency]. *Arkhn Patol.* 2002; 64(2): 13-16.
11. Bâez-Saldana A. Ortega E. Biotin deficiency blocks thymocyte maturation, accelerates thymus involution, and decreases nose-rump length in mice. *J Nutr.* 2004; 134(8): 1970-1977, doi:10.1093/jn/134.8.1970

12. Fabris N. Mocchegiani E. Provinciali M. Plasticity of neuroendocrine-immune interactions during aging. In: Berczi I. Szélenyi J. (eds) *Advances in psychoneuroimmunology. Hans Selye symposia on neuroendocrinology and stress*, vol 3. Springer. Boston. MA, 1994.
13. *Ibid*
14. May M. Protection from glucocorticoid induced thymic involution by dehydroepiandrosterone. *Life Sci.* 1990; 46(22): 1601-1609.
15. Antunes F *et al.* Autophagy and intermittent fasting: the connection for cancer therapy? *Clinics (Sao Paulo)*. 2018; 73(suppl 1): e814s, doi:10.6061/clinics/2018/e814s
16. Sgarbi G *et al.* Mitochondria hyperfusion and elevated autophagic activity are key mechanisms for cellular bioenergetic preservation in centenarians. *Aging*. 2014; 6(4): 296-310, doi: 10.18632/aging.100654.
17. Yates SC *et al.* Dysfunction of the mTOR pathway is a risk factor for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2013; 1: 3.
18. Guertin DA. Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer Cell*. 2007; 12(1): 9-22.
19. Monfrecola G *et al.* Mechanistic target of rapamycin (mTOR) expression is increased in acne patients' skin. *Exp Dermatol*. 2016; 25(2): 153-155.
20. Alirezaei M *et al.* Short-term fasting induces profound neuronal autophagy. *Autophagy*. 2010; 6(6): 702-710, doi:10.4161/auto.6.6.12376
21. Melnik BC *et al.* The impact of cow's milk-mediated mTORC1-signaling in the initiation and progression of prostate cancer. *Nutr Metab (Lond)*. 2012; 9: 74.
22. Melnik BC: Leucine signaling in the pathogenesis of type 2 diabetes and obesity. *World J Diabetes*. 2012, 3: 38-53.
23. Carboni S *et al.* Mussel consumption as a "food first" approach to improve omega-3 status. *Nutrients* 2019; 11: 1381.
24. Marshall RN *et al.* Nutritional strategies to offset disuse-induced skeletal muscle atrophy and anabolic resistance in older adults: From wholefoods to isolated ingredients. *Nutrients* 2020; 12: 1533.
25. Prasanth MI *et al.* A Review of the role of green tea (*Camellia sinensis*) in antiphotaging, stress resistance, neuroprotection, and autophagy. *Nutrients*. 2019; 11(2): 474.
26. Madeo F *et al.* Caloric restriction mimetics against age-associated disease: Targets, mechanisms, and therapeutic potential. *Cell Metab.* 2019; 29(3): 592-610, doi:10.1016/j.cmet.2019.01.018
27. Madeo F *et al.* Caloric restriction mimetics against age-associated disease: Targets, mechanisms, and therapeutic potential. *Cell Metab.* 2019; 29(3): 592-610, doi:10.1016/j.cmet.2019.01.018
28. Clarke RE *et al.* Dietary advanced glycation end products and risk factors for chronic disease: a systematic review of randomised controlled trials. *Nutrients*. 2016; 8: 125.
29. Rojas A. Gonzalez I. Morales MA. SARS-CoV-2-mediated inflammatory response in lungs: should we look at RAGE? *Inflamm Res*. 2020; 69(7): 641-643.
30. Moridi H *et al.* Resveratrol-dependent down-regulation of receptor for advanced glycation end-products and oxidative stress in kidney of rats with diabetes. *Int J Endocrinol Metab*. 2015;

13(2): e23542, doi:10.5812/ijem.23542

31. Helen Vlassara. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed food. *Journal of the American dietetic association*, 2004.
32. Booth AA. Khalifah RG. Hudson BG. Thiamine pyrophosphate and pyridoxamine inhibit the formation of antigenic advanced glycation end-products: comparison with aminoguanidine. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996; 220(1): 113-9.
33. Yeh W.-J. Polyphenols with antiglycation activity and mechanisms of action: A review of recent findings. *J Food Drug Analysis*. 2017; 25(1): 84-92.
34. Xue M *et al*. Improved glycemic control and vascular function in overweight and obese subjects by glyoxalase 1 inducer formulation. *Diabetes*. 2016; 65(8): 2282-2294, doi:10.2337/db16-0153
35. Riley JS. Tait SW. Mitochondrial DNA in inflammation and immunity. *EMBO Rep*. 2020; 21(4): e49799.
36. Furman D. Chang J. Lartigue L. Expression of specific inflammasome gene modules stratifies older individuals into two extreme clinical and immunological states. *Nat Med* 2017; 23: 174-184.
37. Duewell P *et al*. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010; 464(7293): 1357-1361.
38. De Nardo D. Latz E. NLRP3 inflammasomes link inflammation and metabolic disease. *Trends Immunol*. 2011; 32(8): 373-379.
39. Saresella M *et al*. The NLRP3 and NLRP1 inflammasomes are activated in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2016; 11: 23.
40. Strowig T *et al*. Inflammasomes in health and disease. *Nature*. 2012; 481(7381): 278-286.
41. Weidinger A. Kozlov AV. Biological activities of reactive oxygen and nitrogen species: Oxidative stress versus signal transduction. *Biomolecules*. 2015; 5(2): 472-484, doi:10.3390/biom5020472
42. Sliter DA *et al*. Parkin and PINK1 mitigate STING-induced inflammation. *Nature*. 2018; 561(7722): 258-262.
43. Cunningham E. What has happened to the ORAC database? *J Acad Nutr Diet*. 2013; 113(5): 740.
44. Nakahira K *et al*. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2011; 12(3): 222-230.
45. Zhong Z *et al*. NF- κ B restricts inflammasome activation via elimination of damaged mitochondria. *Cell*. 2016; 164(5): 896-910.
46. Safdar A *et al*. Endurance exercise rescues progeroid aging and induces systemic mitochondrial rejuvenation in mtDNA mutator mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108(10): 4135-40.
47. Holloway GP *et al*. Age-associated impairments in mitochondrial ADP sensitivity contribute to redox stress in senescent human skeletal muscle. *Cell Rep*. 2018; 22(11): 2837-48.
48. Kim Y. Triolo M. Hood DA. Impact of aging and exercise on mitochondrial quality control in skeletal muscle. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 3165396.

49. Menshikova EV *et al.* Effects of exercise on mitochondrial content and function in aging human skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006; 61(6): 534-40.
50. Gouspillou G *et al.* Mitochondrial energetics is impaired in vivo in aged skeletal muscle. *Aging Cell.* 2014; 13(1): 39-48.
51. Qin. M. *et al.* An Antioxidant enzyme therapeutic for COVID-19. *Adv. Mater.* 2020; 2004901.
52. Brunetta HS *et al.* Mitochondrial ROS and aging: Understanding exercise as a preventive tool. *J, of Sci, in Sport and Exercise.* 2020; 2: 15-24.
53. Short KR *et al.* Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity. *Diabetes.* 2003; 52(8): 1888-96.
54. Holloway GP *et al.* Age-associated impairments in mitochondrial ADP sensitivity contribute to redox stress in senescent human skeletal muscle. *Cell Rep.* 2018; 22(11): 2837-48.
55. Leenders M *et al.* Elderly men and women benefit equally from prolonged resistance-type exercise training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013; 68(7): 769-79.
56. Irving BA *et al.* Combined training enhances skeletal muscle mitochondrial oxidative capacity independent of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(4): 1654-63.
57. Khraiweh H *et al.* Mitochondrial ultrastructure and markers of dynamics in hepatocytes from aged, calorie restricted mice fed with different dietary fats. *Exp Gerontol.* 2014; 56: 77-88.
58. Mollet IG *et al.* Low dose iron treatments induce a DNA damage response in human endothelial cells within minutes. *PLoS One.* 2016; 11(2): e0147990.
59. Herbst EAF *et al.* Omega-3 supplementation alters mitochondrial membrane composition and respiration kinetics in human skeletal muscle. *J Physiol.* 2014; 592(6): 1341-52.
60. Lalia AZ *et al.* Influence of omega-3 fatty acids on skeletal muscle protein metabolism and mitochondrial bioenergetics in older adults. *Aging (Albany NY).* 2017; 9(4): 1096-1129.
61. Smith GI *et al.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids augment the muscle protein anabolic response to hyperinsulinaemia-hyperaminoacidaemia in healthy young and middle-aged men and women. *Clin Sci (Lond).* 2011; 121(6): 267-278.
62. Smith GI *et al.* Fish oil-derived n-3 PUFA therapy increases muscle mass and function in healthy older adults. *Am J Clin Nutr.* 2015; 102(1): 115-22.
63. Eisenberg T *et al.* Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. *Nat Med.* 2016; 22(12): 1428-1438.
64. Atiya A *et al.* Polyamines in foods: development of a food database. *Food Nutr Res.* 2011; 55, doi:10.3402/fnr.v55i0.5572
65. Landete JM. Ellagitannins, ellagic acid and their derived metabolites: A review about source, metabolism, functions and health. *Food Research International* 2011; 44(5): 1150-1160, doi:10.1016/j.foodres.2011.04.027
66. Ryu D *et al.* Urolithin A induces mitophagy and prolongs lifespan in *C. elegans* and increases muscle function in rodents. *Nat Med.* 2016; 22(8): 879-888.
67. Singh A *et al.* Orally administered urolithin a is safe and modulates muscle and mitochondrial biomarkers in elderly. *Innovation in Aging* 2017; 1: 1223-1224.
68. Shigenaga MK. Hagen TM. Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91(23): 10771-10778.

69. Ames BN *et al.* Delaying the mitochondrial decay of aging in the brain. *Clinical Neuroscience Research*. 2003; 2(5-6): 331-338.
70. Hagen TM *et al.* Acetyl-L-carnitine fed to old rats partially restores mitochondrial function and ambulatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95(16): 9562-9566.
71. Hagen TM *et al.* (R)-a-lipoic acid-supplemented old rats have improved mitochondrial function, decreased oxidative damage, and increased metabolic rate. *FASEB Journal*. 1999; 13(2): 411-418.
72. Liu J. Killilea DW. Ames BN. Age-associated mitochondrial oxidative decay: improvement of carnitine acetyltransferase substrate-binding affinity and activity in brain by feeding old rats acetyl-L-carnitine and/or R-a-lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99(4): 1876-1881.
73. Ames BN. Prevention of mutation, cancer, and other age-associated diseases by optimizing micronutrient intake. *J Nucleic Acids*. 2010; 2010: 725071, doi:10.4061/2010/725071
74. Park S-K *et al.* Gene expression profiling of aging in multiple mouse strains: identification of aging biomarkers and impact of dietary antioxidants. *Aging Cell*. 2009; 8(4): 484-495.
75. Ames BN. Prevention of mutation, cancer, and other age-associated diseases by optimizing micronutrient intake. *J Nucleic Acids*. 2010; 2010: 725071.
76. Sharma A *et al.* Coenzyme Q10 and heart failure: A state-of-the-art review. *Circ. Heart Fail*. 2016; 9: e002639.
77. Kelso GF *et al.* Selective targeting of a redox-active ubiquinone to mitochondria within cells: Antioxidant and antiapoptotic properties. *J. Biol. Chem*. 2001; 276: 4588-4596.
78. Pierce JD *et al.* Study protocol, randomized controlled trial: reducing symptom burden in patients with heart failure with preserved ejection fraction using ubiquinol and/or D-ribose. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2018; 18: 57.
79. Kiyuna LA *et al.* Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: Challenges and opportunities. *Free Radic Biol Med*. 2018; 129: 155-168.
80. Baur JA *et al.* Resveratrol improves health and survival of mice on a high calorie diet. *Nature*. 2006; 444(7117): 337-42.
81. Pollack RM *et al.* Resveratrol improves vascular function and mitochondrial number but not glucose metabolism in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017; 72(12): 1703-9.
82. *Ibid*
83. Gliemann L *et al.* Resveratrol blunts the positive effects of exercise training on cardiovascular health in aged men. *J Physiol*. 2013; 591(20): 50479-59.
84. Wimalawansa SJ. Vitamin D deficiency: Effects on oxidative stress, epigenetics, gene regulation, and aging. *Biology* 2019; 8: 30.
85. Navarro A *et al.* High doses of vitamin E improve mitochondrial dysfunction in rat hippocampus and frontal cortex upon aging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011; 300: R827-R834.
86. Kang JH *et al.* A randomized trial of vitamin E supplementation and cognitive function in women. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 2462-2468.
87. Reiter RJ *et al.* Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol Life Sci*. 2017; 74(21): 3863-3881.

88. Manchester LC *et al.* Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. *J Pineal Res.* 2015; 59(4): 403-419.
89. Bakula D. Scheibye-Knudsen M. MitophAging: Mitophagy in Aging and Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:239. Published 2020 Apr 15. doi:10.3389/fcell.2020.00239
90. Les Français et l'huile végétale. Étude réalisée par Terres Univia et Opinion Way en mars 2015.
91. Grundy SM. The effects of unsaturated dietary fats on absorption, excretion, synthesis and distribution of cholesterol in man. *J Clin Invest.* 1970; 49: 1135-1152.
92. Zhou H. Urso CJ. Jadeja V. Saturated fatty acids in obesity-associated inflammation. *J Inflamm Res.* 2020; 13: 1-14, doi:10.2147/JIR.S229691
93. Helsing E. Trends in fat consumption in Europe and their influence on the mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr.* 1993; 47S: S4-S12.
94. Simopoulos AP. Salem N. Jr. Egg yolk as a source of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant feeding. *Am. J. Clin. Nutr.* 1992; 55: 411-414.
95. Simopoulos AP. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients.* 2016; 8(3): 128, doi:10.3390/nu8030128
96. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother.* 2002; 56(8): 365-379, doi:10.1016/s0753-3322(02)00253-6
97. Dai J *et al.* High habitual dietary alpha-linolenic acid intake is associated with decreased plasma soluble interleukin-6 receptor concentrations in male twins. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92(1): 177-185, doi:10.3945/ajcn.2010.29305
98. Pauls SD *et al.* Anti-inflammatory effects of a-linolenic acid in M1 -like macrophages are associated with enhanced production of oxylipins from a-linolenic and linoleic acid. *J Nutr Biochem.* 2018; 57: 121-129, doi:10.1016/j.jnutbio.2018.03.020
99. Ricordi C. Garcia-Contreras M. Farnetti S. Diet and inflammation: Possible effects on immunity, chronic diseases, and life span. *J Am Coll Nutr.* 2015; 34 (Suppl, 1): 10-13, doi:10.1080/07315724.2015.1080101
100. Hunter JE. Studies on effects of dietary fatty acids as related to their position on triglycerides. *Lipids* 2001; 36: 655-668.
101. Karupaiah T. Sundram K. Effects of stereospecific positioning of fatty acids in triacylglycerol structures in native and randomized fats: a review of their nutritional implications. *Nutr Metab (Lond).* 2007; 4: 16, doi:10.1186/1743-7075-4-16
102. Renaud SC. Ruf JC. Petithory D. The positional distribution of fatty acids in palm oil and lard influences their biologic effects in rats. *J Nutr.* 1995; 125(2): 229-237.
103. Renaud S. *Le Régime santé.* Odile Jacob. Paris, 1995.
104. Erasmus E. *Fats that heal, fats that kill.* Alive Books. Burnaby. Colombie Britannique. Canada, 1993, pp, 116-118.
105. Schneider TR *et al.* Dietary fatty acid modification for the treatment of aspirin-exacerbated respiratory disease: A prospective pilot trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(3): 825-831, doi:10.1016/j.jaip.2017.10.011
106. Tsoupras AB *et al.* The implication of platelet activating factor in cancer growth and metastasis: Potent beneficial role of paf-inhibitors and antioxidants. *Infect. Disord.-Drug Targets (Former. Curr. Drug Targets-Infect. Disord.).* 2009; 9: 390-399.

107. Kùllenbergr D *et al.* Health effects of dietary phospholipids. *Lipids Health Dis.* 2012; 11: 1.
108. Jensen HH *et al.* Choline in the diets of the US population: NHANES, 2003-2004. *FASEB J.* 2007; 21: 219.
109. Sherriff JL *et al.* Choline, its potential role in nonalcoholic fatty liver disease, and the case for human and bacterial genes. *Adv Nutr.* 2016; 7(1): 5-13.
110. Mehta AK *et al.* Choline attenuates immune inflammation and suppresses oxidative stress in patients with asthma. *Immunobiology.* 2010; 215(7): 527-534.
111. Jubinville E *et al.* Critical importance of dietary methionine and choline in the maintenance of lung homeostasis during normal and cigarette smoke exposure conditions. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020; 319(2): L391-L402, doi:10.1152/ajplung.00353.2019
112. Lordan R. Tsoupras A. Zabetakis I. Phospholipids of animal and marine origin: structure, function, and anti-inflammatory properties. *Molecules.* 2017; 22(11): 1964, doi:10.3390/molecules22111964
113. *Ibid*
114. Albessard E. Variation of lipid classes among organs of the Northern krill *Meganyctiphanes norvegica*, with respect to reproduction. *Comparative Biochem and Physiol.* 2001; Part A 129: 373-90.
115. Sonnweber T *et al.* Arachidonic acid metabolites in cardiovascular and metabolic diseases. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(11): 3285, doi:10.3390/ijms19113285

PARTIE 2 – ÉVITER LES ANOMALIES MÉTABOLIQUES POUR PRÉSERVER L'IMMUNITÉ

1. Clément JC *et al.* The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sol Adv.* 2015; 1(3): e1500183, doi:10.1126/sciadv.1500183
2. Schnorr SL *et al.* Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun.* 2014; 5: 3654, doi:10.1038/ncomms4654
3. Redondo-Useros N *et al.* Microbiota and lifestyle: A special focus on diet. *Nutrients.* 2020; 12(6): E1776.
4. Sanidad KZ. Xiao H. Zhang G. Triclosan, a common antimicrobial ingredient, on gut microbiota and gut health. *Gut Microbes.* 2019; 10(3): 434-437.
5. Silva CA *et al.* The role of food processing in the inflammatory potential of diet during pregnancy. *RevSaude Publica.* 2019; 53: 113.
6. Hur KY. Lee MS. Gut microbiota and metabolic disorders. *Diabetes Metab J.* 2015; 39(3): 198-203, doi:10.4093/dmj.2015.39.3.198
7. Zuo T *et al.* Alterations in gut microbiota of patients with covid-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology.* 2020; 159(3): 944-955.
8. Conlon MA. Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients.* 2014; 7(1): 17-44.
9. Goncalves P. Araujo JR. Di Santo JP. A cross-talk between microbiota-derived short-chain fatty acids and the host mucosal immune system regulates intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 558-572.
10. Smith µM *et al.* The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 2013; 341(6145): 569-573.
11. De Filippo C *et al.* Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Acad Sci* 2010; 107: 14691-6.
12. EFSA Panel on dietetic products, nutrition and Scientific opinion on dietary reference values for carbohydrates and dietary fibre. EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA). *Eur Food Saf Auth J.* 2010; 877.
13. Segata N. Gut microbiome: Westernization and the disappearance of intestinal diversity. *Curr Biol* 2015; 25: R611-3.
14. Deehan EC. Walter J. The fiber gap and the disappearing gut microbiome: Implications for human nutrition. *Trends Endocrinol Metab* 2016; 27: 239-42.
15. He LH *et al.* Intestinal flora as a potential strategy to fight SARS-CoV-2 Infection. *Front Microbiol.* 2020; 11: 1388, doi:10.3389/fmicb.2020.01388.
16. Ôzcan E *et al.* A human gut commensal ferments cranberry carbohydrates to produce formate. *Appl Environ Microbiol.* 2017; 83(17): e01097-17.
17. Jayachandran M. Xiao J. Xu B. A critical review on health promoting benefits of edible mushrooms through gut microbiota. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1934.

18. Hayek N. Chocolate, gut microbiota, and human health. *Front Pharmacol.* 2013; 4: 11, doi:10.3389/fphar.2013.00011
19. Panasevich MR *et al.* Soy compared with milk protein in a western diet changes fecal microbiota and decreases hepatic steatosis in obese OLETF rats. *J Nutr Biochem.* 2017; 46: 125-136, doi:10.1016/j.jnutbio.2017.05.004
20. He LH *et al.* Intestinal flora as a potential strategy to fight SARS-CoV-2 infection. *Front Microbiol.* 2020; 11: 1388, doi:10.3389/fmicb.2020.01388
21. Machate DJ *et al.* Fatty acid diets: regulation of gut microbiota composition and obesity and its related metabolic dysbiosis. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(11): 4093, doi:10.3390/ijms21114093
22. Dias MM *et al.* Consumption of virgin coconut oil in Wistar rats increases saturated fatty acids in the liver and adipose tissue, as well as adipose tissue inflammation. *J Funct Foods.* 2018; 48: 472-480.
23. Noriega BS *et al.* Understanding the impact of omega-3 rich diet on the gut microbiota. *Case Rep. Med.* 2016; 2016: 3089303.
24. Lam YY *et al.* Effects of dietary fat profile on gut permeability and microbiota and their relationships with metabolic changes in mice. *Obesity (Silver Spring).* 2015; 23: 1429-1439.
25. Li R *et al.* Economic evaluation of combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: A systematic review for the community preventive services task force. *Ann Intern Med.* 2015; 163(6): 452-460, doi:10.7326/M15-0469
26. Nieman DC. Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci.* 2019; 8(3): 201-217.
27. Nieman DC *et al.* Upper respiratory tract infection is reduced in physically fit and active adults. *Br J Sports Med.* 2011 Sep; 45(12): 987-92.
28. Yan Z. Spaulding HR. Extracellular superoxide dismutase, a molecular transducer of health benefits of exercise. *Redox biology.* 2020; 32, 101508.
29. Fernstrom JD. Wurtman RJ. Control of brain serotonin levels by the diet. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1974; 11(0): 133-42.
30. Tamashiro KL *et al.* Chronic stress, metabolism, and metabolic syndrome. *Stress.* 2011; 14(5): 468-474, doi:10.3109/10253890.2011.606341
31. Persoons JH *et al.* Acute stress affects cytokines and nitric oxide production by alveolar macrophages differently. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152(2): 619-624, doi:10.1164/ajrcem.152.2.7633716
32. Berk M *et al.* So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med* 2013; 11: 200, doi: 10.1186/1741-7015-11-200
33. Cacioppo JT *et al.* Autonomic, neuroendocrine, and immune responses to psychological stress: the reactivity hypothesis. *Ann NY Acad Sci.* 1998; 840: 664-73.
34. Bureson MH *et al.* Neuroendocrine and cardiovascular reactivity to stress in mid-aged and older women: long-term temporal consistency of individual differences. *Psychophysiology.* 2003;40(3): 358-69.
35. Miller GE *et al.* Psychological stress and antibody response to influenza vaccination: when is the critical period for stress, and how does it get inside the body? *Psychosom Med.* 2004; 66(2):

215-23.

36. Cohen S. Emotional style and susceptibility to the common cold. *Psychosom Med.* 2003; 65(4): 652-657, doi: 10.1097/01.psy.0000077508.57784.da
37. Cai Y *et al.* A new mechanism of vitamin C effects on A/FM/1/47(H1N1) virus-induced pneumonia in restraint-stressed mice. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 675149.
38. Khoury B *et al.* Mindfulness-based therapy: a comprehensive meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2013; 33(6): 763-771, doi:10.1016/j.cpr.2013.05.005
39. Gu J *et al.* How do mindfulness-based cognitive therapy and mindfulness-based stress reduction improve mental health and wellbeing? A systematic review and meta-analysis of mediation studies [published correction appears in *Clin Psychol Rev.* 2016 Nov;49:119]. *Clin Psychol Rev.* 2015; 37: 1-12, doi:10.1016/j.cpr.2015.01.006
40. Black DS. Slavich GM. Mindfulness meditation and the immune system: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann NY Acad Sci.* 2016; 1373(1): 13-24, doi:10.1111/nyas.12998
41. Barrett B *et al.* Meditation or exercise for preventing acute respiratory infection: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med.* 2012;10(4): 337-46.
42. Creswell JD. Lindsay EK. How does mindfulness training affect health? A mindfulness stress buffering account. *Curr Direct Psychol Sci.* 2014; 23: 401-7.
43. Creswell J *et al.* Mindfulness training and physical health: Mechanisms and outcomes. *Psychosomatic Medicine.* 2019; 81(3): 224-232, doi: 10.1097/psy.0000000000000675
44. Shields GS. Spahr CM. Slavich GM. Psychosocial interventions and immune system function: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry.* 2020 Jun 3; e200431. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.0431
45. Wacker WE. Parisi AF. Magnesium metabolism. *N Engl J Med.* 1968; 278(13): 712-717, doi:10.1056/nejm196803282781306
46. Chacko SA *et al.* Magnesium supplementation, metabolic and inflammatory markers, and global genomic and proteomic profiling: a randomized, double-blind, controlled, crossover trial in overweight individuals. *Am J Clin Nutr.* 2011; 93(2): 463-73, doi: 10.3945/ajcn.110.002949
47. Murck H. Magnesium and affective disorders. *Nutr Neurosci.* 2002; 5(6): 375-389, doi:10.1080/1028415021000039194
48. Sugimoto J *et al.* Magnesium decreases inflammatory cytokine production: a novel innate immunomodulatory mechanism. *J Immunol.* 2012; 188(12): 6338-6346, doi:10.4049/jimmunol.1101765
49. Tarleton EK *et al.* Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial. *PLoS ONE* 2017; 12(6): e0180067.doi: 10.1371/journal.pone.0180067
50. Lehnert H *et al.* Relationship between pituitary ACTH content and hypothalamic catecholamines in the rat. *Res. Exp. Med.* 1989; 189: 289-293.
51. Shurtleff D *et al.* Tyrosine reverses a cold-induced working memory deficit in humans. *Pharmacol Biochem Behav.* 1994; 47(4): 935-941.
52. Deijen JB *et al.* Tyrosine improves cognitive performance and reduces blood pressure in cadets after one week of a combat training course. *Brain Res Bull.* 1999; 48(2): 203-9.

53. Jongkees BJ *et al.* Effect of tyrosine supplementation on clinical and healthy populations under stress or cognitive demands – A review. *J Psychiatr Res.* 2015; 70: 50-57.
54. Banderet LE. Lieberman HR. Treatment with tyrosine, a neurotransmitter precursor, reduces environmental-stress in humans. *Brain Res Bull.* 1989; 22: 759-762.
55. Leathwood PD. Pollet P. Diet-induced mood changes in normal-populations. *J Psychiatr Res.* 1983; 17: 147-154.
56. Lopes Sakamoto F *et al.* Psychotropic effects of L-theanine and its clinical properties: From the management of anxiety and stress to a potential use in schizophrenia. *Pharmacol Res.* 2019; 147: 104395.
57. Dement WC. *The Sleepwatchers.* Stanford Alumni Association. Stanford. CA, 1992.
58. Mullington JM *et al.* Sleep loss and inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24(5): 775-784, doi:10.1016/j.beem.2010.08.014
59. Sanchez A *et al.* Effects of sleep deprivation on blood pressure and vascular cellular adhesion molecules. *Sleep.* 2008; 31: A137.
60. Van Gool J *et al.* The relation among stress, adrenaline, interleukin-6, and acute phase proteins in the rat. *Clinical Immunology and Immunopathology.* 1990; 57: 200-210.
61. Papanicolaou DA *et al.* Exercise stimulates interleukin-6 secretion – inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism.* 1996; 271: E601-605.
62. Van Leeuwen WM *et al.* Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP. *PLoS ONE.* 2009; 4(2): e4589.
63. Chennaoui M *et al.* Effect of one night of sleep loss on changes in tumor necrosis factor alpha (TNF- α) levels in healthy men. *Cytokine.* 2011; 56(2): 318-24.
64. Greer S. Goldstein A. Walker M. The impact of sleep deprivation on food desire in the human brain. *Nat Commun* 2013; 4: 2259, doi: 10.1038/ncomms3259
65. He J *et al.* Sleep restriction impairs blood-brain barrier function. *J Neurosci.* 2014; 34(44): 14697-706.
66. Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron.* 2008; 57(2): 178-201.
67. Besedovsky L. Lange T. Born J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch.* 2012; 463(1): 121-37, doi: 10.1007/s00424-011-1044-0
68. Prather AA *et al.* Behaviorally assessed sleep and susceptibility to the common cold. *Sleep.* 2015; 38(9): 1353-9.
69. Gallicchio L. Kalesan B. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Sleep Research.* 2009; 18: 148-158. doi:10.1111/j.1365-2869.2008.00732.x
70. Yetish G *et al.* Natural sleep and its seasonal variations in three pre-industrial societies. *Curr Biol.* 2015; 25(21): 2862-2868, doi:10.1016/j. cub.2015.09.046
71. Dumaine JE. Ashley NT. Acute sleep fragmentation induces tissue-specific changes in cytokine gene expression and increases serum corticosterone concentration. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015; 308(12): R1062-R1069, doi:10.1152/ajpregu.00049.2015

72. Golem DL *et al.* An integrative review of sleep for nutrition professionals. *Adv Nutr* 2014; 5: 742-59.
73. Dijk DJ. Regulation and functional correlates of slow wave sleep. *J Clin Sleep Med.* 2009; 5(2): S6-15.
74. Walker MP. The role of slow wave sleep in memory processing. *J Clin Sleep Med.* 2009; 5(2): S20-6.
75. Tasali E *et al.* Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105(3): 1044-1049.
76. Yajima K *et al.* Effects of nutrient composition of dinner on sleep architecture and energy metabolism during sleep. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2014; 60(2): 114-121.
77. Phillips F *et al.* Isocaloric diet changes and electroencephalographic sleep. *Lancet.* 1975; 2(7938): 723-725.
78. Afaghi A. O'Connor H. Chow CM. Acute effects of the very low carbohydrate diet on sleep indices. *Nutr Neurosci.* 2008; 11(4): 146-154.
79. Takahashi Y. Kipnis DM. Daughaday WH. Growth hormone secretion during sleep. *J Clin Invest.* 1968; 47(9): 2079-2090, doi:10.1172/JCI105893
80. Sesmilo G. Effects of growth hormone administration on inflammatory and other cardiovascular risk markers in men with growth hormone deficiency. A randomized, controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 111-122.
81. Yajima K *et al.* Effects of nutrient composition of dinner on sleep architecture and energy metabolism during sleep. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2014; 60(2): 114-121.
82. Sato M *et al.* Acute effect of late evening meal on diurnal variation of blood glucose and energy metabolism. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 12: e220-e228.
83. Van Cauter E *et al.* Nocturnal decrease in glucose tolerance during constant glucose infusion. *J Clin Endocr Metab* 1989; 69: 604-11.
84. St-Onge MP. Mikic A. Pietrolungo CE. Effects of diet on sleep quality. *Adv Nutr.* 2016; 7(5): 938-949, doi:10.3945/an.116.012336
85. Smith MT *et al.* Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry.* 2002; 159(1): 5-11.
86. Integration of behavioral and relaxation approaches into the treatment of chronic pain and insomnia. NIH technology assessment panel on integration of behavioral and relaxation approaches into the treatment of chronic pain and insomnia. *JAMA.* 1996; 276(4): 313-318.
87. Siwek M *et al.* Zinc supplementation augments efficacy of imipramine in treatment resistant patients: A double blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2009; 118: 187-195.
88. Cherasse Y *et al.* Zinc-containing yeast extract promotes nonrapid eye movement sleep in mice. *Mol Nutr Food Res.* 2015; 59(10): 2087-2093.
89. Grandner MA *et al.* Dietary nutrients associated with short and long sleep duration. Data from a nationally representative sample. *Appetite.* 2013; 64: 71-80.
90. Kordas K *et al.* The effects of iron and/or zinc supplementation on maternal reports of sleep in infants from Nepal and Zanzibar. *J Dev Behav Pediatr.* 2009; 30: 131-139.

91. Rondanelli M *et al.* The effect of melatonin, magnesium, and zinc on primary insomnia in long-term care facility residents in Italy: A double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59: 82-90.
92. Saito H *et al.* Zinc-rich oysters as well as zinc-yeast- and astaxanthin-enriched food improved sleep efficiency and sleep onset in a randomized controlled trial of healthy individuals. *Mol Nutr Food Res.* 2017; 61(5), doi: 10.1002/mnfr.201600882.
93. Chollet D *et al.* Blood and brain magnesium in inbred mice and their correlation with sleep quality. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000; 279(6): R2173-8.
94. Cao Y *et al.* Magnesium intake and sleep disorder symptoms: Findings from the Jiangsu nutrition study of chinese adults at five-year follow up. *Nutrients.* 2018; 21(10): E1354.
95. Tarleton EK *et al.* Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial. *PLoS ONE* 2017; 12(6): e0180067. doi: 10.1371/journal.pone.0180067
96. Laires MJ. Monteiro CP. Bicho M. Role of cellular magnesium in health and human disease. *Front Biosci* 2004; 9: 262-276.
97. Abbasi B *et al.* The effect of magnesium supplementation on primary insomnia in elderly: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Res Med Sci.* 2012; 17(12): 1161-1169.
98. Rondanelli M *et al.* The effect of melatonin, magnesium, and zinc on primary insomnia in long-term care facility residents in Italy: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59(1): 82-90.
99. Donath F. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsychiatry.* 2000; 33(2): 47-53.
100. Guadagna S *et al.* Plant extracts for sleep disturbances: A systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020; 2020: 3792390. doi:10.1155/2020/3792390
101. Wheatley D. Medicinal plants for insomnia: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *J Psychopharmacol.* 2005; 19(4): 414-21.
102. Rolland A. Behavioural effects of the american traditional plant *Eschscholtzia californica*: sedative and anxiolytic properties. *Planta Med.* 1991; 57(3): 212-6.
103. Birdsall TC. 5-Hydroxytryptophan: a clinically-effective serotonin precursor. *Altern Med Rev.* 1998; 3: 271-280.
104. Lopes Sakamoto F. Psychotropic effects of L-theanine and its clinical properties: From the management of anxiety and stress to a potential use in schizophrenia. *Pharmacol Res.* 2019; 147: 104395.
105. Langade D *et al.* Efficacy and safety of Ashwagandha (*Withania somnifera*) root extract in insomnia and anxiety: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Cureus.* 2019; 11(9): e5797, doi:10.7759/cureus.5797
106. Waterlow JC. Diet of the classical period of Greece and Rome. *Eur J Clin Nutr.* 1989; 43(2): 3-12.
107. Minelli P. Montinari MR. The mediterranean diet and cardioprotection: Historical overview and current research. *J Multidiscip Healthc.* 2019; 12: 805-815, doi:10.2147/jmdh.s219875
108. Seymour TD. *Life in Homeric Age.* The MacMillan Co, 1907: 208-234.

109. Minelli P. Montinari MR. The mediterranean diet and cardioprotection: Historical overview and current research. *J Multidiscip Healthc.* 2019; 12: 805-815.
110. Goold GP. *Hippocrates*, Vol. IV. The Loeb Classical Library. Harvard University Press, Cambridge, MA, 1992.
111. Skiadas PK. Lascaratos JG. Dietetics in ancient Greek philosophy: Plato's concepts of healthy diet. *Eur J Clin Nutr.* 2001; 55(7): 532-537.
112. Castelvetro G. *The Fruit. Herbs & Vegetables of Italy*. Viking. London, 1989.
113. Keys A *et al.* Epidemiological studies related to coronary heart disease: Characteristics of men aged 40-59 in seven countries. *Acta Med Scand.* 1966; 460: 1-392.
114. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation.* 1970; 41(S1): 118-139.
115. Keys A *et al.* *Seven countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease*. Harvard University Press. Cambridge, MA, 1980.
116. Cresta M *et al.* Etude des consommations alimentaires des populations de onze régions de la Communauté européenne en vue de la détermination des niveaux de contamination radioactive. Rapport EUR 4218f, 1969.
117. Trichopoulou A *et al.* Adherence to a mediterranean diet and survival in a greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-2608.
118. Pauwels EK. The protective effect of the Mediterranean diet: focus on cancer and cardiovascular risk. *Med Princ Pract.* 2011; 20(2): 103-111.
119. Knuops KT *et al.* Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: The HALE project. *JAMA.* 2004; 292: 1433-1439.
120. Tuttolomondo A *et al.* Metabolic and vascular effect of the mediterranean diet. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(19): 4716, doi:10.3390/ijms20194716
121. Tsoupras A. Lordan R. Zabetakis I. Inflammation, not cholesterol, is a cause of chronic disease. *Nutrients.* 2018; 10(5): 604, doi:10.3390/nu10050604
122. de Lorgeril M *et al.* Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999; 99: 779-785.
123. Estruch R. Anti-inflammatory effects of the mediterranean diet: The experience of the PREDIMED study. *Proc. Nutr. Soc.* 2010; 69: 333-340.
124. Tsoupras A. Lordan R. Zabetakis I. *op, cit.*
125. Trichopoulou A. Vasilopoulou E. Georga K. Macro- and micronutrients in a traditional greek menu. *Forum Nutr.* 2005; 57: 135-146.
126. Renaud S. Lanzmann-Petithory D. Coronary heart disease: dietary links and pathogenesis. *Public Health Nutr.* 2001; 4(2B): 459-474.
127. Qingxian C *et al.* Obesity and covid-19 severity in a designated hospital in Shenzhen. China. *Diabetes Care.* 2020; 43(7): 1392-1398, doi: 10.2337/dc20-0576
128. Petrilli C.M. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4103 patients with covid-19 disease in New York City (preprint). medRxiv 2020; 04.08.20057794, doi: 10.1101/2020.04.08.20057794

129. Petersen A. Obesity and covid-19: The role of visceral adipose tissue, medRxiv 2020; 05.14.20101998, doi: 10.1101/2020.05.14.20101998
130. Nakamura T *et al.* Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis*. 1994; 107(2): 239-246, doi:10.1016/0021-9150(94)90025-6
131. Falagas ME. Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6(7): 438-446, doi:10.1016/S1473-3099(06)70523-0
132. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444(7121): 860-867, doi:10.1038/nature05485
133. Kraemer-Aguiar LG. Skin microcirculatory dysfunction is already present in normoglycemic subjects with metabolic syndrome. *Metabolism*. 2008; 57(12): 1740-1746.
134. Hotamisligil GS *et al.* Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91(11): 4854-4858. doi:10.1073/pnas.91.11.4854
135. Hansson GK. Mechanisms of disease: inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 2005; 352(16): 1685-1695.
136. Messina G. Polito R. Monda V *et al.* Functional role of dietary intervention to improve the outcome of covid-19: A hypothesis of work. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(9): 3104, doi:10.3390/ijms21093104
137. Velazquez-Salinas L *et al.* The role of interleukin 6 during viral infections. *Front. Microbiol* 2019; 10: 1057, doi: 10.3389/fmicb.2019.01057.
138. Guo YR *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (covid-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res*. 2020; 7(1): 11, doi:10.1186/s40779-020-00240-0
139. Yamauchi T *et al.* The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med*. 2001; 7: 941-946.
140. Venkatesh B *et al.* Changes in serum adiponectin concentrations in critical illness: A preliminary investigation. *Crit Care*. 2009; 13(4): R105, doi: 10.1186/cc7941.
141. Messina G *et al.* Functional role of dietary intervention to improve the outcome of covid-19: A hypothesis of work. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(9): 3104. doi:10.3390/ijms21093104
142. Gershuni VM. Yan SL. Medici V. Nutritional ketosis for weight management and reversal of metabolic syndrome. *Curr Nutr Rep*. 2018; 7: 97-106.
143. Sherrier M. Li H. The impact of keto-adaptation on exercise performance and the role of metabolic-regulating cytokines. *Am J Clin Nutr*. 2019; 110: 562-573.
144. Monda V *et al.* Short-term physiological effects of a very low-calorie ketogenic diet: Effects on adiponectin levels and inflammatory states. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 3228.
145. Zhang. Q *et al.* Treatment of diabetic mice with a combination of ketogenic diet and aerobic exercise via modulations of PPARs gene programs. *PPAR Res* 2018; 2018: 1-13.
146. Whalen KA *et al.* Paleolithic and mediterranean diet pattern scores are inversely associated with biomarkers of inflammation and oxidative balance in adults-3. *J Nutr*. 2016; 146: 1217-26.
147. Ryberg M *et al.* A Paleolithic-type diet causes strong tissue-specific effects on ectopic fat deposition in obese postmenopausal women. *J Intern Med*. 2013; 274(1): 67-76, doi:10.1111/joim.12048

148. Mellberg C *et al.* Long-term effects of a Palaeolithic-type diet in obese postmenopausal women: a 2-year randomized trial. *Eur J Clin Nutr.* 2014; 68(3): 350-357, doi: 10.1038/ejcn.2013.290.
149. Masharani U *et al.* Metabolic and physiologic effects from consuming a hunter-gatherer (Paleolithic)-type diet in type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2015; 69: 944-8.
150. Gupta L *et al.* The twin white herrings: Salt and sugar. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018; 22: 542-51.
151. Jonsson T *et al.* A Paleolithic diet is more satiating per calorie than a Mediterranean-like diet in individuals with ischemic heart disease. *Nutr Metab.* 2010;7: 85.
152. Boers I *et al.* Favourable effects of consuming a Palaeolithic-type diet on characteristics of the metabolic syndrome: a randomized controlled pilot-study. *Lipid Health Dis* 2014; 13: 160.
153. Manheimer EW *et al.* Paleolithic nutrition for metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis, 2. *Am J Clin Nutr.* 2015; 102: 922-32.
154. Lindeberg S. Paleolithic diets as a model for prevention and treatment of Western disease. *Am J Hum Biol.* 2012; 24: 110-5.
155. Jonsson T *et al.* Beneficial effects of a Paleolithic diet on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a randomized cross-over pilot study. *Cardiovasc Diabetol.* 2009; 8: 35.
156. Tarantino G. Citro V. Finelli C. Hype or reality: should patients with metabolic syndrome-related NAFLD be on the hunter-gatherer (Paleo) diet to decrease morbidity. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2015; 24: 359-68.
157. Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2015; 8: 371-88.
158. Tarantino G. Citro V. Finelli C. Hype or reality: should patients with metabolic syndrome-related NAFLD be on the hunter-gatherer (Paleo) diet to decrease morbidity. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2015; 24: 359-68.
159. Maiorino M. Anti-inflammatory effect of mediterranean diet in type 2 diabetes is durable: 8-year follow-up of a controlled trial. *Diabetes Care* 2016 Mar; 39(3): e44-e45.
160. Liddle D. Assessing the effects of acute and chronic whole apple consumption on biomarkers of inflammation in overweight and obese adults (P21-011-19). *Current Developments in Nutrition.* 2019; 3(1), nzz041.P21-011-19
161. Liu B. Intermittent fasting increases energy expenditure and promotes adipose tissue browning in mice. *Nutrition.* 2019; 66: 38-43.
162. Oh E. The postprandial effect of spice consumption delivered in a high-fat meal on pro-inflammatory cytokine secretion in overweight/obese men (OR12-06-19). *Curr Dev Nutr.* 2019; 3(1): nzz049. OR12-06-19
163. Oh E. Spices in a high-saturated-fat, high-carbohydrate meal reduce postprandial proinflammatory cytokine secretion in men with overweight or obesity: A 3-period, crossover, randomized controlled trial. *The Journal of Nutrition.* 2020; 150(6): 1600-1609, doi: 10.1093/jn/nxaa063
164. Fukumitsu S *et al.* Flaxseed lignan attenuates high-fat diet-induced fat accumulation and induces adiponectin expression in mice. *Br J Nutr.* 2008; 100(3): 669-676, doi:10.1017/S0007114508911570

165. Reis CE, Bressan J, Alfenas RC. Effect of the diet components on adiponectin levels. *Nutr Hosp*. 2010; 25(6): 881-888.
166. Xu C *et al*. Aged garlic extract supplementation modifies inflammation and immunity of adults with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2018; 24: 148-155.
167. Ahn DG *et al*. Biochemical characterization of a recombinant SARS coronavirus nsp12 RNA-dependent RNA polymerase capable of copying viral RNA templates. *Arch. Virol* 2012; 157: 2095-2104.
168. Morais AHA *et al*. Can probiotics and diet promote beneficial immune modulation and purine control in coronavirus infection? *Nutrients*. 2020; 12(6): E1737, doi:10.3390/nu12061737
169. Malpuech-Brugere C *et al*. Inflammatory response following acute magnesium deficiency in the rat. *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1501: 91-8.
170. Paolisso G, Barbagallo M. Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: the role of intracellular magnesium. *Am J Hypertens* 1997; 10: 346-55.
171. Song Y *et al*. Dietary magnesium intake and risk of incident hypertension among middle-aged and older US women in a 10-year follow-up study. *Am J Cardiol*. 2006; 98: 1616-21.
172. Song Y *et al*. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1438-44.
173. Chacko SA *et al*. Magnesium supplementation, metabolic and inflammatory markers, and global genomic and proteomic profiling: a randomized, double-blind, controlled, crossover trial in overweight individuals. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93(2): 463-73, doi: 10.3945/ajcn.110.002949
174. Pories WJ *et al*. Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-y follow-up. *Am J Clin Nutr*. 1992; 55(2): 582S-585S.
175. Guidone C *et al*. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes*. 2006; 55: 2025-31.
176. Lean MEJ *et al*. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(5): 344-355, doi:10.1016/S2213-8587(19)30068-3
177. Taylor R, Barnes AC. Translating aetiological insight into sustainable management of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2018; 61(2): 273-283. doi:10.1007/s00125-017-4504-z
178. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia*. 1991; 34(12): 877-890.
179. Hu FB *et al*. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345: 790-7.
180. Taylor R. Calorie restriction for long-term remission of type 2 diabetes [published correction appears in Clin Med (Lond), 2019 Mar;19(2):192]. *Clin Med (Lond)*. 2019; 19(1): 37-42, doi:10.7861/clinmedicine.19-1-37
181. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annual Review of Physiology*. 2010; 72(1): 219-246.
182. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.

183. Wang X. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2013; 36: 166-175.
184. Li S. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009; 302: 179-188.
185. Muniyappa R. Gubbi S, covid-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020; 318(5): E736-E741. doi:10.1152/ajpendo.00124.2020
186. Geerlings SE. Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999; 26(3-4): 259-265.
187. Weinmeister KD. Dal Nogare AR. Buccal cell carbohydrates are altered during critical illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150: 131-134.
188. Zhu L *et al*. Association of blood glucose control and outcomes in patients with covid-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2020; 31(6): 1068-1077.
189. Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the covid-19 pandemic. *J Med Virol*. 2020; 92(7): 1-6.
190. Rao S. Lau A. So H-C. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of 2019-nCov: A Mendelian randomization analysis. *Diabetes Care*. 2020; 43(7): 1416-1426.
191. Wysocki J *et al*. ACE and ACE2 activity in diabetic mice. *Diabetes*. 2006; 55: 2132-2139.
192. Roca-Ho H *et al*. Characterization of ACE and ACE2 expression within different organs of the NOD mouse. *Int J Mol Sci*. 2017; 18: 563.
193. Finlayson G *et al*. Acute compensatory eating following exercise is associated with implicit hedonic wanting for food. *Physiol Behav*. 2009; 97: 62-67.
194. Yamada Y *et al*. A non-calorie-restricted low-carbohydrate diet is effective as an alternative therapy for patients with type 2 diabetes. *Int Med*. 2012; 53: 13, doi: 10.2169/internalmedicine.53.0861.
195. Dyson PA *et al*. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med*. 2011; 28: 1282-1288.
196. Wheeler ML *et al*. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes. *Diabet Care*. 2010; 35: 434-445.
197. Otten J *et al*. Benefits of a Paleolithic diet with and without supervised exercise on fat mass, insulin sensitivity, and glycemic control: a randomized controlled trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017; 33: e2828.
198. Jonsson T *et al*. Subjective satiety and other experiences of a Paleolithic diet compared to a diabetes diet in patients with type 2 diabetes. *Nutr J*. 2013; 12: 105.
199. Tarantino G. Citro V. Finelli C. Hype or reality: should patients with metabolic syndrome-related NAFLD be on the hunter-gatherer (Paleo) diet to decrease morbidity. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015; 24: 359-68.
200. Esposito K. The effects of a Mediterranean diet on the need for diabetes drugs and remission of newly diagnosed type 2 diabetes: follow-up of a randomized trial. *Diabetes Care*. 2014; 37: 1824-1830.
201. Esposito K *et al*. Which diet for prevention of type 2 diabetes? A meta-analysis of prospective studies. *Endocrine*. 2014; 47(1): 107-116, doi:10.1007/s12020-014-0264-4

202. Chacko SA *et al.* Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2010; 33: 304-10.
203. Song Y *et al.* Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85: 1068-74.
204. He K *et al.* Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation*. 2006; 113: 1675-82.
205. Song Y. Manson JE. Buring JE. Liu S. Dietary magnesium intake in relation to plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2004; 27: 59-65.
206. Gueux E. Rayssiguier Y. The effect of magnesium deficiency on glucose stimulated insulin secretion in rats. *Horm Metab Res*. 1983; 15: 594-7.
207. Matsunobu S *et al.* Insulin secretion and glucose uptake in hypomagnesemic sheep fed a low magnesium, high potassium diet. *J Nutr Biochem*. 1990; 1: 167-71.
208. Chacko SA *et al.* Magnesium supplementation, metabolic and inflammatory markers, and global genomic and proteomic profiling: a randomized, double-blind, controlled, crossover trial in overweight individuals. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93(2): 463-73, pmid:21159786; PubMed Central PMCID: PMC3021435.
209. Moutschen MP. Scheen AJ. Lefebvre PJ. Impaired immune responses in diabetes mellitus: Analysis of the factors and mechanisms involved in relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabetes Metab*. 1992; 18: 187-201.
210. Pidduck HG. Wren PJ. Evans DA. Hyperzincuria of diabetes mellitus and possible genetical implications of this observation. *Diabetes*. 1970; 19: 240-247.
211. Jayawardena R *et al.* Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2012; 4(1): 13, doi:10.1186/1758-5996-4-13.
212. Prospective UK. Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352: 854-865.
213. Zargar AH *et al.* Copper, zinc, and magnesium levels in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Postgrad Med. J*. 1998; 74: 665-668.
214. Chandra RK. Excessive intake of zinc impairs immune responses. *JAMA*. 1984; 252: 1443-1446.
215. Leitzmann MF *et al.* Zinc supplement use and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95: 1004-1007.
216. Hughes S. Samman S. The effect of zinc supplementation in humans on plasma lipids, antioxidant status and thrombogenesis. *J Am Coll Nutr* 2006; 25: 285-291.
217. Sathyapalan T. Effect of soy in men with type 2 diabetes mellitus and subclinical hypogonadism: A randomized controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017; 102(2): 425-433.
218. Jin M *et al.* Hypoglycemic property of soy isoflavones from hypocotyl in Goto-Kakizaki diabetic rats. *J Clin Biochem Nutr*. 2018; 62(2): 148-154. doi:10.3164/jcbrn.17-68
219. Guerrini. A. Experiments. Causation, and the Uses of Vivisection in the First Half of the Seventeenth Century. *J Hist Biol*, 2013; 46, 227-254.

220. Hwa C. Aird W. The history of the capillary wall: doctors, discoveries, and debates. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 293: H2667-H2679.
221. Gates PE. Strain WD. Shore AC. Human endothelial function and microvascular ageing. *Experimental Physiology*. 2009;94(3):311-316.
222. Kitta Y *et al*. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 53: 323-330.
223. Dai D-F. Rabinovitch PS. Ungvari Z. Mitochondria and cardiovascular aging. *Circulation Research*. 2012; 110(8): 1109-1124.
224. Brockow T *et al*. The role of mild systemic heat and physical activity on endothelial function in patients with increased cardiovascular risk: results from a systematic review. *Forschende Komplementarmedizin*. 2011; 18: 24-30.
225. Montero D *et al*. Effects of exercise training on arterial function in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine*. 2013; 43: 1191-1199.
226. Kurose S *et al*. Improvement in endothelial function by lifestyle modification focused on exercise training is associated with insulin resistance in obese patients. *Obesity research & clinical practice*. 2014; 8: e106-e114.
227. Ziccardi P *et al*. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*. 2002; 105: 804-809.
228. Bigornia SJ *et al*. Long-term successful weight loss improves vascular endothelial function in severely obese individuals. *Obesity*. 2010; 18(4): 754-9.
229. Matsuzawa Y *et al*. Successful diet and exercise therapy as evaluated on self-assessment score significantly improves endothelial function in metabolic syndrome patients. *Circ J*. 2013; 77(11): 2807-15.
230. Celermajer DS *et al*. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993; 88: 2149-2155.
231. Celermajer DS *et al*. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med*. 1996; 334(3): 150-154.
232. Johnson HM *et al*. Effects of smoking and smoking cessation on endothelial function: 1-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1988-1995.
233. de Lorgeril M *et al*. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart study. *Circulation*. 1999; 99(6): 779-785.
234. Bo S *et al*. Predictive role of the Mediterranean diet on mortality in individuals at low cardiovascular risk: a 12-year follow-up population-based cohort study. *J Transl Med*. 2016; 14: 91.
235. Pérez-Jiménez F *et al*. Circulating levels of endothelial function are modulated by dietary monounsaturated fat. *Atherosclerosis*. 1999; 145(2): 351-358.
236. Esposito K *et al*. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *Journal of the American*

Medical Association. 2004; 292(12): 1440-1446.

237. Tsoupras A. Lordan R. Zabetakis I. Inflammation, not cholesterol, is a cause of chronic disease. *Nutrients*. 2018; 10(5): 604, doi:10.3390/nu10050604
238. Bemelmans WJE *et al*. Change in saturated fat intake is associated with progression of carotid and femoral intima-media thickness, and with levels of soluble intercellular adhesion molecule-1. *Atherosclerosis*. 2002; 163(1): 113-120.
239. Ong PJ *et al*. Effect of fat and carbohydrate consumption on endothelial function. *Lancet*. 1999; 354(9196): 2134.
240. Khandouzi N *et al*. Effect of flaxseed consumption on flow-mediated dilation and inflammatory biomarkers in patients with coronary artery disease: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2019; 73: 258-265.
241. Leighton F. Miranda-Rottmann S. Urquiaga I. A central role of eNOS in the protective effect of wine against metabolic syndrome. *Cell Biochemistry and Function*. 2006; 24(4): 291-298.
242. McCall DO. Dietary intake of fruits and vegetables improves microvascular function in hypertensive subjects in a dose-dependent manner. *Circulation*. 2009; 119: 2153-60.
243. Kim K. Vance TM. Chun OK. Greater total antioxidant capacity from diet and supplements is associated with a less atherogenic blood profile in US adults. *Nutrients*. 2016; 8(1): 15.
244. Kim K *et al*. Dietary total antioxidant capacity is inversely associated with all-cause and cardiovascular disease death of US adults. *Eur J Nutr*. 2018; 57(7): 2469-2476.
245. Parohan M *et al*. Dietary total antioxidant capacity and mortality from all causes, cardiovascular disease and cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Nutr*. 2019; 58(6): 2175-2189.
246. Grassi D. Desideri G. Ferri C. Flavonoids: antioxidants against atherosclerosis. *Nutrients*. 2010; 2(8): 889-902.
247. Noad RL *et al*. Beneficial effect of a polyphenol-rich diet on cardiovascular risk: a randomised control trial. *Heart*. 2016; 102: 1371-1379.
248. Covas MI. Olive oil and the cardiovascular system. *Pharmacological Research*. 2007; 55(3): 175-186.
249. Ruano J *et al*. Phenolic content of virgin olive oil improves ischemic reactive hyperemia in hypercholesterolemic patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 46(10): 1864-1868.
250. Gutfinger T. Letan A. Studies of unsaponifiables in several vegetable oils. *Lipids*. 1974; 9: 658-663.
251. Eleftheriou D *et al*. Mediterranean diet and its components in relation to all-cause mortality: meta-analysis. *Br J Nutr*. 2018; 120(10): 1081-1097.
252. van den Brandt PA. Brandts L. Alcohol consumption in later life and reaching longevity: the Netherlands Cohort Study. *Age Ageing*. 2020; 49(3): 395-402.
253. Xi B *et al*. Relationship of alcohol consumption to all-cause, cardiovascular, and cancer-related mortality in U.S. adults. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(8): 913-922.
254. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*. 1992; 339: 1523-6.

255. Wood AM. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*. 2018; 391: 1513-1523.
256. Stockwell T *et al*. Do “moderate” drinkers have reduced mortality risk? A systematic review and meta-analysis of alcohol consumption and all-cause mortality. *J Stud Alcohol Drugs*. 2016; 77(2): 185-98.
257. Millwood IY *et al*. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500,000 men and women in China. *Lancet*. 2019; 393(10183): 1831-42.
258. Barrett-Connor E. Comments on moderate alcohol consumption and mortality. *J Stud Alcohol Drugs* 2016; 77(5): 834-6.
259. Mukamal KJ. Stampfer MJ. Rimm EB. Genetic instrumental variable analysis: time to call mendelian randomization what it is. The example of alcohol and cardiovascular disease. *Eur J Epidemiol*. 2020; 35(2): 93-97.
260. Gmel G. Beneficial effects of moderate alcohol use – a case for Occam’s razor? *Addiction*. 2017; 112: 215-217.
261. Mochly-Rosen D. Zakhari S. Focus on: The cardiovascular system: what did we learn from the French (Paradox)? *Alcohol Res Health*. 2010; 33(1-2): 76-86.
262. Miyamae M *et al*. Alcohol consumption reduces ischemia-reperfusion injury by species-specific signaling in guinea pigs and rats. *American Journal of Physiology*. 1998a; 275(1 Pt 2): H50-H56.
263. Pavlidou E *et al*. Wine: An aspiring agent in promoting longevity and preventing chronic diseases. *Diseases* 2018; 6:73.
264. Roerecke M. Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers. *BMC Medicine* 2014; 12: 182.
265. Castro PV *et al*. *Caenorhabditis elegans* battling starvation stress: low levels of ethanol prolong lifespan in L1 larvae. *PLoS ONE*. 2012; 7: e29984.
266. Patananan AN *et al*. Ethanol-induced differential gene expression and acetyl-CoA metabolism in a longevity model of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Exp Gerontol*. 2015; 61: 20-30, doi: 10.1016/j.exger.2014.11.010
267. Murry CE. Jennings RB. Reimer KA. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986; 74(5): 1124-1136.
268. Guiraud A *et al*. Cardioprotective effect of chronic low dose ethanol drinking: Insights into the concept of ethanol preconditioning. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2004; 36(4): 561-566.
269. Huang PH *et al*. Intake of red wine increases the number and functional capacity of circulating endothelial progenitor cells by enhancing nitric oxide bioavailability. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010; 30(4): 869-877.
270. Whelan AP *et al*. Effects of white and red wine on endothelial function in subjects with coronary artery disease. *Internal Medicine Journal*. 2004; 34(5): 224-228.

271. Favero G *et al.* Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 801896, doi: 10.1155/2014/801896
272. Hamed S *et al.* Red wine consumption improves in vitro migration of endothelial progenitor cells in young, healthy individuals. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2010; 92(1): 161-169.
273. Chiva-Blanch G *et al.* Dealcoholized red wine decreases systolic and diastolic blood pressure and increases plasma nitric oxide: short communication. *Circulation Research.* 2012; 111(8): 1065-1068.
274. Quyyumi AA. Prognostic value of endothelial function. *American Journal of Cardiology.* 2003; 91(12): 19H-24H.
275. De Lorgeril M. Wine drinking and risks of cardiovascular complications after recent acute myocardial infarction. *Circulation.* 2002; 106(12): 1465-1459.
276. Boronat A *et al.* Wine and olive oil phenolic compounds interaction in humans. *Diseases.* 2018; 6: 76.
277. Ma L *et al.* Isoflavone intake and the risk of coronary heart disease in US men and women: Results from 3 prospective cohort Studies. *Circulation.* 2020; 141(14): 1127-1137.
278. Yamagata K. Soy Isoflavones inhibit endothelial cell dysfunction and prevent cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019; 74(3): 201-209.
279. Yu X *et al.* Dietary taurine reduces retinal damage produced by photochemical stress via antioxidant and anti-apoptotic mechanisms in Sprague-Dawley rats. *Br J Nutr* 2007; 98: 711-719.
280. Yamori Y *et al.* Male cardiovascular mortality and dietary markers in 25 population samples of 16 countries. *J Hypertens* 2006; 24: 1499-1505.
281. Katakawa M *et al.* Taurine and magnesium supplementation enhances the function of endothelial progenitor cells through antioxidation in healthy men and spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res.* 2016; 39(12): 848-856.
282. Rodrfiguez JA *et al.* Dietary supplementation with vitamins C and E prevents downregulation of endothelial NOS expression in hypercholesterolemia in vivo and in vitro. *Atherosclerosis.* 2002; 165(1): 33-40.
283. d'Uscio LV *et al.* Long-term vitamin C treatment increases vascular tetrahydrobiopterin levels and nitric oxide synthase activity. *Circulation Research.* 2003; 92(1): 88-95.
284. Maio R *et al.* Oxidative stress impairs endothelial function in nondipper hypertensive patients. *Cardiovascular Therapeutics.* 2012; 30(2): 85-92.
285. Timimi FK. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 552-557.
286. Crecelius AR. Kirby BS. Voyles WF. Dinunno FA. Nitric oxide, but not vasodilating prostaglandins, contributes to the improvement of exercise hyperemia via ascorbic acid in healthy older adults. *American Journal of Physiology.* 2010; 299(5): H1633-H1641.
287. Charoenngam N. Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients* 2020; 12: 2097.
288. Heinisch BB *et al.* Alpha-lipoic acid improves vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized trial. *Eur J Clin Invest.* 2010; 40(2): 148-154.

289. Hager K *et al.* Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer's disease--a 48 months follow-up analysis. *J Neural Transm Suppl.* 2007; 72:189-193.
290. Xiang GD *et al.* Alpha-lipoic acid improves endothelial dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010; 118(9): 625-629.
291. Badran M *et al.* Alpha lipoic acid improves endothelial function and oxidative stress in mice exposed to chronic intermittent hypoxia. *Oxid Med Cell Longev.* 2019; 2019: 4093018.
292. Lee WR. Alpha-lipoic acid attenuates atherosclerotic lesions and inhibits proliferation of vascular smooth muscle cells through targeting of the Ras/MEK/ERK signaling pathway. *Molecular Biology Reports.* 2012; 39(6): 6857-6866.
293. Marques BCAA *et al.* Beneficial effects of acute trans-resveratrol supplementation in treated hypertensive patients with endothelial dysfunction. *Clin Exp Hypertens.* 2018; 40(3): 218-223.
294. Ozemek C *et al.* Effects of resveratrol or estradiol on postexercise endothelial function in estrogen-deficient postmenopausal women. *J Appl Physiol* (1985), 2020; 128(4): 739-747.
295. Wong RH *et al.* Chronic resveratrol consumption improves brachial flow-mediated dilatation in healthy obese adults. *J Hypertens.* 2013; 31(9): 1819-1827.
296. Akbari M *et al.* The effects of resveratrol supplementation on endothelial function and blood pressures among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019; 26(4): 305-319.
297. Dyck GJB *et al.* The effects of resveratrol in patients with cardiovascular disease and heart failure: A narrative review. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(4): 904.
298. Reiter RJ *et al.* Beneficial effects of melatonin in cardiovascular disease. *Annals of Medicine.* 2010; 42(4): 279-285.
299. Reiter RJ. Tan D-X. Korkmaz A. The circadian melatonin rhythm and its modulation: possible impact on hypertension. *Journal of Hypertension.* 2009; 27(6): S17-S20.
300. Simko F. Paulis L. Melatonin as a potential antihypertensive treatment. *Journal of Pineal Research.* 2007; 42(4): 319-322.
301. Tengattini S *et al.* Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin. *Journal of Pineal Research.* 2008; 44(1): 16-25.
302. Favero G *et al.* Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 801896. doi:10.1155/2014/801896
303. Langsjoen PH. Langsjoen AM. Supplemental ubiquinol in patients with advanced congestive heart failure. *Biofactors* 2008; 32: 119-28.
304. Hughes K *et al.* Coenzyme Q10 and differences in coronary heart disease risk in Asian Indians and Chinese. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 132-8.
305. Burke BE. Neuenschwander R. Olson RD. Randomized, double-blind, placebocontrolled trial of coenzyme Q10 in isolated systolic hypertension. *South Med J.* 2001; 94: 1112-7.
306. Gao L *et al.* Effects of coenzyme Q10 on vascular endothelial function in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2012; 221(2): 311-316.
307. Vasdev S *et al.* Dietary alpha-lipoic acid supplementation lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2000; 18: 567-573.

308. Rauchova H *et al.* The effect of chronic L-carnitine treatment on blood pressure and plasma lipids in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.* 1998; 342: 235-239.
309. Sola S *et al.* Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study. *Circulation.* 2005; 111: 343-348.
310. Brevetti G *et al.* Effect of L-carnitine on the reactive hyperemia in patients affected by peripheral vascular disease: a double-blind, crossover study. *Angiology.* 1989; 40: 857-862.
311. McMackin CJ *et al.* Effect of combined treatment with a-lipoic acid and acetyl-L-carnitine on vascular function and blood pressure in patients with coronary artery disease. *J Clin Hypert.* 2007; 9: 249-255.
312. Prasad AS. Bao B. Molecular mechanisms of zinc as a pro-antioxidant mediator: clinical therapeutic implications. *Antioxidants* (Basel), 2019; 8(6): 164.

PARTIE 3 – COMMENT SE DÉFENDRE CONTRE LES INFECTIONS RESPIRATOIRES

1. Sharp PM. Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harbour Perspectives in Medicine*. 2011; 1(1): a006841.
2. Fan Y *et al.* Bat coronaviruses in China. *Viruses*. 2019; 11(3): 210.
3. Harper CV *et al.* Temperature regulates NF-KB dynamics and function through timing of A20 transcription. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115(22): E5243-E5249, doi:10.1073/pnas.1803609115
4. Andersen KG. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020; 26: 450-452.
5. Jia X *et al.* Two things about covid-19 might need attention. Preprints, 2020; 2020020315, doi: 10.20944/preprints202002.0315.v1
6. Aguilar R. B. *et al.* Current Understanding of COVID-19 Clinical Course and Investigational Treatments. *medRxiv*; 2020.04.19.20071548.
7. Larsen JR *et al.* Modeling the onset of symptoms of covid-19. *Frontiers in Public Health*. 2020; 8: 473, doi: 10.3389/fpubh, 2020.00473
8. Salje H. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science*. 2020; 369(6500): 208-211, doi: 10.1126/science.abc3517
9. Levin AT *et al.* Assessing the age specificity of infection fatality rates for covid-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *medRxiv*. 2020.07.23.20160895, doi: 10.3386/w27597.
10. Heilingloh C *et al.* Susceptibility of SARS-CoV-2 to UV irradiation. *Am J Infect Control*. 2020; 48(10): 1273-1275, doi: 10.1016/j.ajic.2020.07.031
11. Kifer D *et al.* Effects of environmental factors on severity and mortality of covid-19. *medRxiv*. 2020.07.11.20147157, doi: 10.1101/2020.07.11.20147157
12. Webb AR. Kline L. Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 67(2): 373-378.
13. *Idem*.
14. Abhimanyu. Coussens AK. The role of UV radiation and vitamin D in the seasonality and outcomes of infectious disease. *Photochem Photobiol Sci*. 2017; 16(3): 314-338.
15. Cannell JJ *et al.* Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*. 2006; 134(6): 1129-40.
16. Fischer TW *et al.* Constitutive and UV-induced metabolism of melatonin in keratinocytes and cell-free systems [published correction appears in *FASEB J*. 2007 Feb; 21(2): 630]. *FASEB J*. 2006; 20(9): 1564-1566.
17. Ueno-Towatari T *et al.* Seasonal variations of melatonin secretion in young females under natural and artificial light conditions in Fukuoka, Japan. *J Physiol Anthropol*. 2007; 26(2): 209-215.
18. Stadnytskyi V. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117(22): 11875-11877.

19. Bukhari Q. Jameel Y. Will coronavirus pandemic diminish by summer? *SSRN Electronic Journal*. doi:10.2139/ssrn.3556998
20. Bourhriba O. Dadush U. Coronavirus et climat: tirer les leçons du cas français. *Policy Center for the New South*, avril 2020.
21. Wang J. High temperature and high humidity reduce the transmission of covid-19. *SSRN Electronic Journal*. doi: 10.2139/ssrn.3551767
22. Künzel HM. Indoor Relative Humidity in Residential Buildings – A necessary boundary condition to assess the moisture performance of building envelope systems. Publié sur wufi.de. Consulté le 27 août 2020.
<https://www.semanticscholar.org/paper/Indoor-Relative-Humidity-in-Residential-Buildings-%E2%80%93-Kuenzel/f0c3d154a18db0dbc663d6a93735d8f5f8e099d4>
23. Wang B. Transport and fate of human respiratory droplets. *Phys Fluids*. 2020; 32: 083307
24. Moriyama M. Hugentobler WJ. Iwasaki A. Seasonality of respiratory viral infections. *Annu Rev Virol*. 2020; 1146/annurev-virology-012420-022445.
25. Kudo E *et al.* Low ambient humidity impairs barrier function and innate resistance against influenza infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019; 116(22): 10905-10910.
26. Reiman JM *et al.* Humidity as a non-pharmaceutical intervention for influenza A. *PLoS One*. 2018; 13(9): e0204337.
27. Leung CC. Lam TH. Cheng KK. Mass masking in the covid-19 epidemic: people need guidance. *Lancet*. 2020; 395(10228): 945.
28. Yan J *et al.* Infectious virus in exhaled breath of symptomatic seasonal influenza cases from a college community. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115(5): 1081-1086.
29. Qian H. Indoor transmission of SARS-CoV-2. *medRxiv*. 2020.04.04.20053058, doi: 10.1101/2020.04.04.20053058
30. Hou YJ. SARS-CoV-2 Reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell*. 2020; 182 (2): 429-446.
31. Cooper ID *et al.* Relationships between hyperinsulinaemia, magnesium, vitamin D, thrombosis and COVID-19: rationale for clinical management. *Open Heart*. 2020; 7: e001356, doi: 10.1136/openhrt-2020-001356
32. Carr AC. Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017; 9(11): E1211, doi: 10.3390/nu9111211.
33. Furuya A. Antiviral effects of ascorbic and dehydroascorbic acids in vitro. *Int J Mol Med*. 2008; 22: 541-545.
34. Madhusudana S. Shamsundar R. Seetharaman S. In vitro inactivation of the rabies virus by ascorbic acid. *Int J Infectious Dis*. 2004; 8: 21-25.
35. Hemila H. Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. Issue 1. Art. No.: CD000980, doi: 10.1002/14651858.CD000980.pub4.
36. Hemila H. Douglas RM. Vitamin C and acute respiratory infections. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999; 3(9): 756-761.
37. Douglas RM *et al.* Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (4): CD000980.

38. Vorilhon P *et al.* Efficacy of vitamin C for the prevention and treatment of upper respiratory tract infection. A meta-analysis in children. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019 Mar; 75(3): 303-311.
39. Ran L *et al.* Extra dose of vitamin C based on a daily supplementation shortens the common cold: A meta-analysis of 9 randomized controlled trials. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 1837634.
40. Ely JTA. Ascorbic acid and some other modern analogs of the germ theory. *J Orthomol Med.* 1999; 14: 143-156.
41. Pauling LJ. *How to Live Longer and Feel Better.* New York: Avon Books, 1987: pp8-9, 87-88, 90, 95, 121-122, 27-277, 3 54-3 56, chapters 12 and 14. Bibliography pp368-393.
42. Klenner FR. Observations on the dose and administration of ascorbic acid when employed beyond the range of a vitamin in human pathology. *J Appl Nutr.* 1971; 23: 61-68.
43. Kim Y *et al.* Vitamin C is an essential factor on the anti-viral immune responses through the production of interferon- α/β at the initial stage of influenza A virus (H3N2) infection. *Immune Network.* 2013; 13(2): 70-74.
44. Li W. Vitamin C deficiency increases the lung pathology of influenza virus-infected Gulo-/- mice. *J Nutr.* 2006; 136: 2611-2616.
45. Kimbarowski JA. Mokrow NJ. Colored precipitation reaction of the urine according to Kimbarowski (FARK) as an index of the effect of ascorbic acid during treatment of viral influenza. *Dtsch Gesundheitsw.* 1967; 22: 2413-2418.
46. Gorton HC. Jarvis K. The effectiveness of vitamin C in preventing and relieving the symptoms of virus-induced respiratory infections. *J Manipulative Physiol Ther.* 1999 Oct; 22(8): 530-3.
47. Hemila H. Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 8. CD005532.
48. Carr AC. Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients.* 2017; 9: 1211.
49. Hunt C *et al.* The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. *Int J Vitam Nutr Res.* 1994; 64(3): 212-219.
50. Davies JE *et al.* Metabolism of ascorbic acid (vitamin C) in subjects infected with common cold viruses. *Biochem Med.* 1979; 21: 78-85.
51. Mochalkin N. Ascorbic acid in the complex therapy of acute pneumonia. *Voen MedZhurnal* 1970; 9: 17-21.
52. Cheng RZ. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (covid-19)?. *Med Drug Discov.* 2020; 5: 100028, doi:10.1016/j.medidd.2020.100028
53. Kim WY *et al.* Combined vitamin C, hydrocortisone, and thiamine therapy for patients with severe pneumonia who were admitted to the intensive care unit: Propensity score-based analysis of a before-after cohort study. *J Crit Care.* 2018 Oct; 47: 211-218.
54. Fujii T *et al.* Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020; 323(5): 423-431.
55. Fowler AA 3rd *et al.* Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 3 22(13): 1261-1270.

56. Moskowitz A *et al.* Effect of ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine on organ injury in septic shock: The ACTS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020; 324(7): 642-650.
57. Tanaka H *et al.* Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: a randomized, prospective study. *Arch Surg*. 2000; 135(3): 326-331.
58. Marik PE *et al.* Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: A retrospective before-after study. *Chest*. 2017; 151(6): 1229-1238.
59. Zdrenghea MT *et al.* Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol*. 2017 Jan; 27(1).
60. Bergman P *et al.* Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013; 8(6): e65835.
61. Charan J *et al.* Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2012; 3(4): 300-303.
62. Martineau AR *et al.* Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017 Feb 15; 356: i6583.
63. Aponte R. Palacios C. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections. Commentary. *e-Library of Evidence for Nutrition Actions (eLENA)*, World Health Organization, 2017.
64. Cui C *et al.* Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: Role of renin-angiotensin system. *Redox Biol*. 2019 Sep; 26: 101295.
65. D'Avolio A, 25-Hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020; 12(5): 1359.
66. Ilie PC. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res*. 2020; 32(7): 1195-1198.
67. Daneshkhah A. The possible role of vitamin D in suppressing cytokine storm and associated mortality in covid-19 patients. *medRxiv*. Posted April 30, 2020.
68. Darling AL. Vitamin D status, body mass index, ethnicity and covid-19: Initial analysis of the first-reported UK Biobank covid-19 positive cases (n 580) compared with negative controls (n 723). *medRxiv*. Posted May 5, 2020.
69. Quesada-Gomez JM. Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int*. 2018; 29(8): 1697-1711.
70. Alagarasu K *et al.* Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with clinical outcomes of dengue virus infection. *Hum Immunol*. 2012 Nov; 73(11): 1194-9.
71. Calton EK *et al.* The impact of cholecalciferol supplementation on the systemic inflammatory profile: a systematic review and meta-analysis of high-quality randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 2017 Aug; 71(8): 931-943.
72. Yusupov E *et al.* Vitamin d and serum cytokines in a randomized clinical trial. *Int J Endocrinol*. 2010; 2010.
73. Verway M *et al.* Vitamin D induces interleukin-1p expression: Paracrine macrophage epithelial signaling controls M, tuberculosis infection. *PLoS Pathog*. 2013; 9(6): e1003407.

74. Tulk SE *et al.* Vitamin D₃ metabolites enhance the NLRP3-dependent secretion of IL-1p from human THP-1 monocytic cells. *J Cell Biochem.* 2015; 116(5): 711.
75. Calton EK *et al.* The impact of cholecalciferol supplementation on the systemic inflammatory profile: a systematic review and meta-analysis of high-quality randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 2017 Aug; 71(8): 931-943.
76. Charoenngam. N. Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients.* 2020; 12(7): 2097
77. Grant WB *et al.* Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of Influenza and covid-19 infections and deaths. *Nutrients.* 2020; 12: 988.
78. Charoenngam N. Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients.* 2020; 12: 2097
79. Uwitonze AM. Razzaque MS. Role of magnesium in vitamin D activation and function. *J Am Osteopath Assoc.* 2018; 118, 181-189.
80. Jain SK. Can vitamin D and L-cysteine co-supplementation reduce 25(OH)-vitamin D deficiency and the mortality associated with covid-19 in african americans? *J Am Coll Nutr.* 2020;. Jul 13: 1-6, doi: 10.1080/07315724.2020.1789518.
81. Smith EM *et al.* High-dose vitamin D₃ administration is associated with increases in hemoglobin concentrations in mechanically ventilated critically ill adults: A pilot double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Parenter Enteral Nutr.* 2018; 42: 87-94.
82. National Heart. Lung, and Blood Institute. P.C.T.N. *et al.* Early high-dose vitamin D₃ for critically ill, vitamin D-deficient patients. *N Engl J Med.* 2019; 381: 2529-2540.
83. Wu D *et al.* Nutritional modulation of immune function: analysis of evidence, mechanisms, and clinical relevance. *Front Immunol.* 2019 Jan 15; 9: 3160.
84. Lewis ED. Meydani SN. Wu D. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life.* 2019 Apr; 71(4): 487-494.
85. Meydani SN. Meydani M. Blumberg JB *et al.* Vitamin E supplementation and in vivo immune response in healthy elderly subjects. A randomized controlled trial. *JAMA.* 1997; 277(17): 1380-1386.
86. Meydani SN *et al.* Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 292: 828-836.
87. Wu D. Meydani S. Age-associated changes in immune function: Impact of vitamin E intervention and the underlying mechanisms. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets,* 2014; 14: 283-289.
88. Graat JM. Schouten EG. Kok FJ. Effect of daily vitamin E and multivitamin-mineral supplementation on acute respiratory tract infections in elderly persons: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288(6): 715-721.
89. Meydani SN. Lewis ED. Wu D. Perspective: Should vitamin E recommendations for older adults be increased? *Adv Nutr.* 2018 Sep 1; 9(5): 533-543.
90. Dofferhoff AS *et al.* Reduced vitamin K status as a potentially modifiable prognostic risk factor in covid-19. Preprints, 2020, 202004.0457
91. Theuwissen E *et al.* Vitamin K status in healthy volunteers. *Food Fund.* 2014; 5(2): 229-234.

92. Dong Chen Jr. *et al.* Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (covid-19) *medRxiv*. 2020.02.27.200 28530, doi: 10.1101/2020.02.27.20028530.
93. Wallace TC. Combating covid-19 and building immune resilience: A potential role for magnesium nutrition? *J Am Coll Nutr*. 2020; 10: 1-9.
94. Eby GA. Davis DR. Halcomb WW. Reduction in duration of common colds by zinc gluconate lozenges in a double-blind study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984 Jan; 25(1): 20-4.
95. Mossad SB *et al.* Zinc gluconate lozenges for treating the common cold. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med*. 1996 Jul 15; 125(2): 81-8.
96. Maares M.. Haase H. Zinc and immunity: An essential interrelation. *Arch Biochem Biophys*. 2016; 611: 58-65.
97. Prasad AS. Bao B. Molecular mechanisms of zinc as a pro-antioxidant mediator: Clinical therapeutic implications. *Antioxidants (Basel)*. 2019; 8(6): 164. doi:10.3390/antiox8060164
98. Gammoh NZ. Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients*. 2017; 9: 624.
99. Han YS. Papain-like protease 2 (PLP2) from severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV): Expression, purification, characterization, and inhibition. *Biochemistry*. 2005; 44(30): 10349-10359.
100. Prasad AS *et al.* Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism. *J Lab Clin Med*. 1963; 61: 537-549.
101. Prasad AS *et al.* Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr*. 2007 Mar; 85(3): 837-44.
102. Matsumura H *et al.* Zinc supplementation therapy improves the outcome of patients with chronic hepatitis C. *J Clin Biochem Nutr*. 2012; 51(3): 178-184. doi:10.3164/jcbs.12-11.
103. Baum MK *et al.* Randomized, controlled clinical trial of zinc supplementation to prevent immunological failure in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(12): 1653-1660, doi:10.1086/652864.
104. Herbeth B *et al.* ESVITAF. Survey on the vitamin status of the French: relationships between nutrient intake and biochemical indicators. *Acta Vitaminol Enzymol*. 1985; 7(3-4): 207-15.
105. de Carvalho MJ *et al.* Vitamin status of healthy subjects in Burgundy (France). *Ann Nutr Metab*. 1996; 40(1): 24-51.
106. Hercberg S. [Dietary intake in arepresentative sample of the population of Val-de Marne: II. Supply of macronutrients]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1991; 39(3): 233-44.
107. Hercberg S. [Dietary intake of a representative sample of the population of Val-de-Marne; III. Mineral and vitamin intake]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1991; 39(3): 245-61.
108. ter Borg S *et al.* Micronutrient intakes and potential inadequacies of community-dwelling older adults: a systematic review. *Br J Nutr*. 2015; 113(8): 1195-1206, doi:10.1017/S0007114515000203
109. Yoshii K *et al.* Metabolism of dietary and microbial vitamin B family in the regulation of host immunity. *Front. Nutr*. 2019; 6: 48.
110. Sheybani Z. The role of folic acid in the management of respiratory disease caused by covid-19. *Chem Riv*. doi: 10.26434/chemrxiv.12034980.

111. Girodon F *et al.* Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patients: a randomized controlled trial. MIN. VIT. AOX, geriatric network. *Arch Intern Med.* 1999 Apr 12; 159(7): 748-54.
112. Graat JM. Schouten EG. Kok FJ. Effect of daily vitamin E and multivitamin-mineral supplementation on acute respiratory tract infections in elderly persons: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288(6): 715-721.
113. Church TS *et al.* Reduction of C-reactive protein levels through use of a multivitamin. *Am J Med.* 2003; 115(9): 702-7
114. Tan C. W. A cohort study to evaluate the effect of combination Vitamin D. Magnesium and Vitamin B12 (DMB) on progression to severe outcome in older covid-19 patients. *medRxiv.* 2020.06.01.20112334
115. Schwerbrock Nicole MJ *et al.* Fish oil-fed mice have impaired resistance to influenza infection. *J Nutr.* 2009; 139(8): 1588-94.
116. Husson MO *et al.* Modulation of host defence against bacterial and viral infections by omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Infect.* 2016; 73: 523-535.
117. Calder PC. Nutrition, immunity and covid-19. *BMJ Nutrition. Prevention & Health.* 2020; 3, doi:10.1136/bmjnp-2020-000085
118. Dushianthan A. Immunonutrition for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 1: CD012041.
119. Yanuck SF *et al.* Evidence supporting a phased immuno-physiological approach to covid-19 from prevention through recovery. *Integr Med (Encinitas).* 2020; 19(Suppl 1): 8-35.
120. Geiler J *et al.* N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibits virus replication and expression of pro-inflammatory molecules in A549 cells infected with highly pathogenic H5N1 influenza A virus. *Biochem Pharmacol.* 2010; 79: 413-420.
121. Zhang Y *et al.* Effects of N-acetylcysteine treatment in acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2017; 14(4): 2863-2868. doi:10.3892/etm.2017.4891
122. Nasi A *et al.* Reactive oxygen species as an initiator of toxic innate immune responses in retort to SARS-CoV-2 in an ageing population, consider N-acetylcysteine as early therapeutic intervention. *Toxicol Rep.* 2020; 7: 768-771.
123. Poe FL. Corn J. N-Acetylcysteine: A potential therapeutic agent for SARS-CoV-2. *Med Hypotheses.* 2020; 143: 109862, doi:10.1016/j.mehy.2020.109862.
124. Kalghatgi S. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells. *Sci Transl Med.* 2013; 5(192): 192ra85.
125. Yanuck SF *et al.* Evidence supporting a phased immuno-physiological approach to covid-19 from prevention through recovery. *Integr Med (Encinitas).* 2020; 19(Suppl 1): 8-35.
126. Hardeland R. Melatonin and inflammation – Story of a double-edged blade. *J Pineal Res.* 2018; 65(4): e12525.
127. Silvestri M. Rossi GA. Melatonin: its possible role in the management of viral infections – a brief review. *Ital J Pediatr.* 2013; 39: 61.
128. Anderson G. Reiter RJ. Melatonin: Roles in influenza, covid-19, and other viral infections. *Rev Med Virol.* 2020; 30(3): e2109, doi:10.1002/rmv.2109

129. Reiter RJ *et al.* Melatonin inhibits covid-19-induced cytokine storm by reversing aerobic glycolysis in immune cells: A mechanistic analysis. *Med Drug Discov.* 2020; 6: 100044, doi:10.1016/j.medidd.2020.100044
130. Reiter RJ. Tan DX. Melatonin: an antioxidant in edible plants. *Ann NY Acad Sci.* 2002; 957: 341-344.
131. Chase M *et al.* Coenzyme Q10 in acute influenza. *Influenza Other Respir Viruses.* 2019; 13(1): 64-70.
132. Lim H *et al.* Flavonoids interfere with NLRP3 inflammasome activation. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018; 355: 93-102.
133. Wu C *et al.* Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B.* 2020; 10(5): 766-788.
134. Mani JS *et al.* Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review. *Virus Res.* 2020; 284: 197989, doi:10.1016/j.virusres.2020.197989.
135. Matsumoto H *et al.* Enhanced absorption of anthocyanins after oral administration of phytic acid in rats and humans. *J Agric Food Chem.* 2007; 55(6): 2489-2496.
136. Belchamber KBR. Donnelly LE. Targeting defective pulmonary innate immunity – A new therapeutic option? *Pharmacol Ther.* 2020 Feb 13; 209:107500.
137. Bukowski JF *et al.* Human gd T cells recognize alkylamines derived from microbes, edible plants, and tea: implications for innate immunity. *Immunity.* 1999; 11: 57e65.
138. Kamath AB *et al.* Antigens in teabeverage prime human Vgamma 2Vdelta 2 T cells in vitro and in vivo for memory and nonmemory antibacterial cytokine responses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100: 6009e14.
139. Rowe CA *et al.* Specific formulation of Camellia sinensis prevents cold and flu symptoms and enhances gd T cell function: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Nutr.* 2007; 26: 445e52.
140. Chia-Nan C. Inhibition of SARS-CoV 3C-like protease activity by theaflavin-3,3'-digallate (TF3). *Evid Based Complement Alternat Med.* 2005 Jun; 2(2): 209-215.
141. Furushima D *et al.* Effect of Tea Catechins on Influenza Infection and the Common Cold with a Focus on Epidemiological/Clinical Studies. *Molecules.* 2018; 23(7): 1795. Published 2018 Jul 20.
142. Verma R *et al.* Caffeine restores myocardial cytochrome oxidase activity and improves cardiac function during sepsis. *Crit Care Med.* 2009; 37: 1397e402.
143. Leyva-López N *et al.* Flavonoids as cytokine modulators: A possible therapy for inflammation-related diseases. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(6): 921. doi:10.3390/ijms17060921.
144. Elost A *et al.* Aged garlic has more potent antiglycation and antioxidant properties compared to fresh garlic extract in vitro. *Sci Rep.* 2017; 7: 39613. doi:10.1038/srep39613.
145. Nantz MP *et al.* Supplementation with aged garlic extract improves both NK and γδ-T cell function and reduces the severity of cold and flu symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled nutrition intervention. *Clin Nutr.* 2012; 31(3): 337-344.
146. Josling P. Preventing the common cold with a garlic supplement: a double-blind, placebo-controlled survey. *Advances in Therapy.* 2001; 18(4): 189-93.

147. Nantz MP *et al.* Supplementation with aged garlic extract improves both NK and γδ-T cell function and reduces the severity of cold and flu symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled nutrition intervention. *Clin Nutr.* 2012; 31(3): 337-344.
148. Mirzawandi F. Effects of garlic supplementation on serum inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(5): 1153-1161.
149. Nagai E *et al.* Inhibition of influenza virus replication by adlay tea. *J Sci Food Agric.* 2018; 98: 1899-1905.
150. Horio Y *et al.* Induction of a 5-lipoxygenase product by daidzein is involved in the regulation of influenza virus replication. *J Clin Biochem Nutr.* 2020; 66(1): 36-42, doi:10.3164/jcbn.19-70.
151. Sordillo PP. Helson L. Curcumin suppression of cytokine release and cytokine storm. A potential therapy for patients with Ebola and other severe viral infections. *In Vivo.* 2015 Jan-Feb; 29(1): 1-4. Review.
152. Mounce BC *et al.* Curcumin inhibits Zika and chikungunya virus infection by inhibiting cell binding. *Antiviral Res.* 2017; 142: 148-157
153. Behm YV. *Personalized nutrition & the covid-19 era.* American Nutrition Association, 2020.
154. Sordillo PP. Helson L, op, cit.
155. Mounce BC *et al*, op, cit.
156. Torabian G *et al.* Anti-influenza activity of elderberry (*Sambucus nigra*). *Journal of Functional Foods*, 2019; 54: 353.
157. Zakay-Rones Z *et al.* Randomized study of the efficacy and safety of oral elderberry extract in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Int Med Res.* 2004; 32(2): 132-140.
158. Hawkins J *et al.* Black elderberry (*Sambucus nigra*) supplementation effectively treats upper respiratory symptoms: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Complement Ther Med.* 2019; 42: 361-365.
159. Ulbricht C *et al.* An evidence-based systematic review of elderberry and elderflower (*Sambucus nigra*) by the Natural Standard Research Collaboration. *J Diet Suppl.* 2014; 11(1): 80-120.
160. Barak V *et al.* The effect of Sambucol, a black elderberry-based, natural product, on the production of human cytokines: I. Inflammatory cytokines. *Eur Cytokine Netw.* 2001; 12(2): 290-296.
161. Mousa HA. Prevention and treatment of Influenza. Influenza-like illness, and common cold by herbal, complementary, and natural therapies. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2017; 22(1): 166-174.
162. Block KI. Mead MN. Immune system effects of echinacea, ginseng, and astragalus: a review. *Integr Cancer Ther.* 2003; 2(3): 247-267
163. Zhang P *et al.* Astragalus polysaccharides inhibit avian infectious bronchitis virus infection by regulating viral replication. *Microb Pathog.* 2018; 114: 124-128.
164. Yang Y *et al.* Traditional chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019-new coronavirus (SARS-CoV-2): A review and perspective. *Int J Biol Sci.* 2020; 16(10): 1708-1717.
165. Su G *et al.* Oral Astragalus (Huang qi) for preventing frequent episodes of acute respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 12(12): CD011958,

doi:10.1002/14651858.CD011958.pub2.

166. Borgatti M *et al.* Bergamot (*Citrus bergamia* Risso) fruit extracts and identified components alter expression of interleukin 8 gene in cystic fibrosis bronchial epithelial cell lines. *BMC Biochem.* 2011; 12: 15.
167. Shah SA *et al.* Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007 Jul; 7(7): 473-80. Review.
168. Karsch-Volk M *et al.* Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 2(2): CD000530.
169. Raus K *et al.* Effect of an echinacea-based hot drink versus oseltamivir in Influenza treatment: A randomized, double-blind, double-dummy, multi-center, noninferiority clinical trial. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2015; 77: 66-72.
170. Burger RA, *et al.* Echinacea-induced cytokine production by human macrophages. *Int J Immunopharmacol.* 1997; 19(7): 371.
171. Nantz MP *et al.* Consumption of cranberry polyphenols enhances human γ -T cell proliferation and reduces the number of symptoms associated with colds and influenza: a randomized, placebo-controlled intervention study. *Nutr J.* 2013; 12: 161, doi:10.1186/1475-2891-12-161.
172. Wing DA *et al.* Comparison of urinary cytokines after ingestion of cranberry juice cocktail in pregnant subjects: a pilot study. *Am J Perinatol.* 2009; 12: 137-142.
173. Michaelis M *et al.* Glycyrrhizin exerts antioxidative effects in H5N1 influenza A virus-infected cells and inhibits virus replication and pro-inflammatory gene expression. *PLoS One.* 2011; 6: e19705.
174. Lei WT *et al.* Effect of probiotics and prebiotics on immune response to influenza vaccination in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients.* 2017; 9(11 9(11): 1175.
175. Maldonado Galdeano C *et al.* Beneficial effects of probiotic consumption on the immune system. *Ann Nutr Metab.* 2019; 74(2): 115-124, doi: 10.1159/000496426.
176. Wang Y *et al.* Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(31): e4509.
177. Hao Q *et al.* Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011: CD006895.
178. He LH *et al.* Intestinal flora as a potential strategy to fight SARS-CoV-2 infection. *Front Microbiol.* 2020; 11: 1388, doi:10.3389/fmicb.2020.01388.
179. Ramsey JT *et al.* Essential oils and health. *Yale J Biol Med.* 2020; 93(2): 291-305.
180. Cohen BM. Dressler WE. Acute aromatics inhalation modifies the airways. Effects of the common cold. *Respiration.* 1982; 43(4): 285-293.